

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

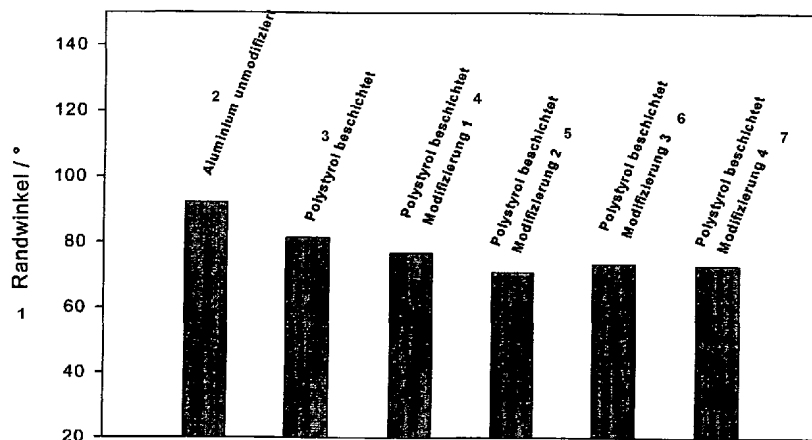
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/014229 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C09C 3/10**,
C09D 201/00, 125/06, C08K 9/08
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08847
- (22) Internationales Anmeldedatum:
7. August 2002 (07.08.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 40 246.5 9. August 2001 (09.08.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **FORSCHUNGSINSTITUT FÜR PIGMENTE**
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHAUER, Thadeus** [DE/DE]; Waldenser Strasse 56, 75382 Neuhengstett (DE). **ENTENMANN, Marc** [DE/DE]; Hintere Strasse 57, 70734 Fellbach (DE). **EISENBACH, Claus, D.** [DE/DE]; Verdistrasse 12, 71069 Sindelfingen (DE). **ÖCHSNER, Waldemar, Ph.** [DE/DE]; Moltkestrasse 5, 71634 Ludwigsburg (DE).
- (74) Anwälte: **WÖSSNER, Gottfried** usw.; Uhlandstrasse 14c, 70182 Stuttgart (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR TREATING THE SURFACES OF SUBSTRATES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON OBERFLÄCHEN VON SUBSTRATEN



1 WETTING ANGLE
2 ALUMINUM NOT MODIFIED
3 COATED POLYSTYRENE
4 MODIFICATION 1
5 MODIFICATION 2
6 MODIFICATION 3
7 MODIFICATION 4

(57) Abstract: The invention relates to a method for protecting the surfaces of substances from corrosive conditions. The inventive method is easy to carry out and is especially characterized by eliminating the need for carrying out an oxidative treatment to form oxide layers on surfaces, or the need for a phosphatization or chromatization treatment. The substrate is contacted with a solution from a polymer that has UCST properties and a layer is deposited on the surface of the substrate by reducing the temperature of the polymer solution.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 03/014229 A1



GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Um ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, mit dem Oberflächen von Substraten vor einem Korrosionsangriff geschützt werden können und das insbesondere eine Oxidationsbehandlung zur Ausbildung von Oxidschichten an Oberflächen, eine Phosphatisierungs- oder auch Chromatisierungsbehandlung vermeidet und darüber hinaus einfach anwendbar ist, wird vorgeschlagen, dass das Substrat mit einer Lösung eines Polymeren in Kontakt gebracht wird, wobei das Polymere UCST-Eigenschaften aufweist und durch Erniedrigung der Temperatur der Polymerlösung auf der Oberfläche des Substrats eine Schicht abgeschieden wird.

VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON OBERFLÄCHEN VON SUBSTRATEN

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Substraten, insbesondere zur Hydrophobierung oder Hydrophilierung von dessen Oberflächen.

Vielerlei Oberflächen, insbesondere auch metallische Oberflächen, neigen zur Korrosion in feuchter Umgebung und müssen deshalb geschützt werden.

Gebräuchlich zur Passivierung von Oberflächen gegen Korrosionsangriffe sind Oxidationsbehandlungen zur Ausbildung von Oxidschichten an Oberflächen, eine Phosphatierungs- oder auch Chromatierungsbehandlung, wobei hier sogenannte Konversionsschichten erzeugt werden, die im letzteren Falle aus toxischen Chromaten bestehen.

Im Falle von Partikeln wie sie beispielsweise bei Metallicpigmenten in Form von Aluminiumflakes vorkommen, ist eine ausreichend dichte Beschichtung mit den herkömmlichen Verfahren schwierig, insbesondere auch deshalb, weil der thermische Ausdehnungskoeffizient des Metalls, d.h. hier Aluminium, von dem Ausdehnungs-

koeffizienten von Aluminiumoxid verschieden ist, so dass bei thermischer Beanspruchung die Schutzschicht zur Rissbildung neigt.

Bei ungenügendem Schutz der Oberflächen bilden sich nach einer Lackierung derselben Blasen und Korrosionsprodukte in feuchter Umgebung, d.h. hier löst sich die Lackschicht von dem darunter liegenden korrodierenden Untergrund ab.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zu schaffen, mit dem Oberflächen vor einem Korrosionsangriff geschützt werden können und das insbesondere die bisherigen Verfahren vermeidet und darüber hinaus einfach anwendbar ist.

Ferner soll eine organische Schicht geschaffen werden, die eine haftvermittelnde und kompatibilisierende Funktion gegenüber weiteren organischen Schichten übernehmen kann.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Einstellung der hydrophoben/ hydrophilen Eigenschaften der zu bedeckenden Oberfläche.

Das erfindungsgemäße Verfahren löst die eingangs genannte Aufgabe, indem das Substrat mit einer Lösung eines Polymeren in Kontakt gebracht wird, wobei das Polymere UCST-Eigenschaften aufweist und durch Erniedrigung der Temperatur der Polymerlösung auf der Oberfläche des Substrats als eine Schicht abgeschieden wird.

Die Beschichtung des Substrats kann partiell erfolgen, insbesondere in Form von Polymerinseln; die Beschichtung kann aber auch ganzflächig als geschlossene Schicht ausgebildet sein.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist größere Vorzüge bei der Stabilisierung gegen Flockulation, insbesondere auch in unpolaren Medien, von Partikeln auf.

Polymere mit UCST-Eigenschaften (im Folgenden kurz UCST-Polymere genannt), scheiden sich aus einer Polymerlösung ab, wenn die hierfür kritische Temperatur (UCST = Upper Critical Solution Temperature) unterschritten wird. Diese Temperatur hängt von dem jeweils mit dem Polymer verwendeten Lösungsmittel ab.

Eine Beschreibung von UCST-Polymeren und deren Eigenschaften findet sich in der Monographie "Polymere" von Haus-Georg-Elias, Hüthig und Wepf-Verlag, Zug, 1996, Seiten 183 - 184.

Das Verhalten der UCST-Polymeren bei Temperaturerniedrigung einer Polymerlösung ist von dem üblichen Effekt des Ausfällens von in einer gesättigten Lösung vorliegenden Substanzen verschieden, da durch die Temperaturerniedrigung nicht graduell die Löslichkeit des gelösten Stoffes verringert wird, sondern in einem relativ engen Temperaturbereich die Löslichkeit der gelösten Substanz, nämlich dem UCST-Polymeren, drastisch erniedrigt wird.

Diese Eigenschaft wird bei der vorliegenden Erfindung ausgenutzt, um eine Ablagerung bzw. ein Abscheiden des UCST-Polymeren auf der Oberfläche zu erreichen.

Bevorzugte UCST-Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung werden ausgewählt aus Polystyrolen, Polyvinylalkoholen, Polyvinylpyrazolen, Polyethylenoxiden, Polyacrylsäuren sowie deren Derivate.

Als Lösemittel kommt in der Regel ein organisches Lösemittel zum Einsatz.

Bevorzugt wird die Temperatur der Lösung des UCST-Polymeren in dem Lösemittel bei dem in Kontakt bringen mit der Substratoberfläche größer gewählt als die UCST, und dann die Temperatur der Lösung auf einen Wert im Bereich der UCST oder darunter abgesenkt.

Nachdem die UCST bzw. die damit verbundenen Phänomene der Ablagerung bzw. der Änderung der Löslichkeit der gelösten Polymere eine gewisse Bandbreite aufweisen, ist es möglich die Abscheidung des UCST-Polymeren in einem Bereich vorzunehmen, der ca. $UCST + 5\text{ °C}$ bis $UCST - 30\text{ °C}$ reicht. Arbeitet man in diesem Temperaturbereich, so läßt sich die erzielbare Schichtdicke, insbesondere auch die Dichte der Beschichtung auf der Substratoberfläche, einfach und günstig beeinflussen.

Besonders bevorzugt reicht der Temperaturbereich, in dem das Abscheiden des UCST-Polymeren auf der Oberfläche des Substrats vorgenommen wird, von $T = UCST$ bis $T = UCST - 10\text{ °C}$.

In diesem Temperaturbereich werden besonders dichte Schichten des UCST-Polymeren auf der Oberfläche des Substrats erhalten. Bevorzugt wird die Temperatur auf dem gewählten niedrigen Niveau, bei dem das UCST-Polymere abgeschieden wird, so lange gehalten, bis eine im Wesentlichen vollständige Abscheidung des UCST-Polymeren aus der Lösung auf der Substratoberfläche erhalten wird.

Nach dem Abscheiden des UCST-Polymeren auf der Substratoberfläche kann die so beschichtete Substratoberfläche mit einem Lösemittel für das UCST-Polymere bei einer Temperatur im Bereich von $T = UCST - 10\text{ °C}$ oder darunter gewaschen werden. Bei dieser Temperatureinstellung für das Lösemittel können nur lose, an der Oberfläche abgelagerte Polymermoleküle entfernt werden, so dass nur die direkt auf der Oberfläche abgelagerte Schicht auf der Substratoberfläche verbleibt. Dies vermeidet, dass in einem späteren Behandlungsschritt der beschichteten Substratoberfläche UCST-Polymere unerwünscht abgelöst werden und gegebenenfalls zu Störungen in der Folgebehandlung führen.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren läßt sich eine gezielte Hydrophobierung als auch Hydrophilierung der Oberflächen von Substraten durchführen, wobei der Grad

der Hydrophobierung/Hydrophilierung beispielsweise bereits durch die Auswahl des entsprechenden UCST-Polymeren in gewissen Grenzen vorgegeben werden kann.

Der selbe Effekt, den man mit dem Waschen erzielt, kann auch dadurch erzielt werden, dass das Substrat mit der Lösung bzw. mit dem Lösemittel nach erfolgter Abscheidung des UCST-Polymeren kurzzeitig, beispielsweise für ca. 5 Minuten, auf eine Temperatur oberhalb der UCST gehalten wird bzw. oberhalb der Temperatur, die für die Ablagerung verwendet wurde, und dass dann ein Trennen von Substrat und Lösung erfolgt. Dies hat wie der Waschvorgang zur Folge, dass nur locker an der Substratoberfläche bzw. auf der eigentlichen dichten UCST-Polymerschicht angelagerte Polymermoleküle von dem Lösemittel aufgenommen und abtransportiert werden.

Die Temperaturerhöhung, die hier vorzugsweise vorgenommen wird, liegt im Bereich bis zu 5 Grad oberhalb der UCST bzw. der für das Abscheiden verwendeten Temperatur.

Um eine besonders sichere Beschichtung zu erhalten, die auch eine besondere Freiheit in den Nachfolgeprozessen, beispielsweise bei der Wahl des Lösemittels, erlaubt, kann vorgesehen werden, dass nach erfolgter Abscheidung des UCST-Polymeren auf der Substratoberfläche, dieses mittels einer chemischen Reaktion immobilisiert wird. Hierbei bieten sich verschiedene Reaktionen an, die je nach dem verwendeten UCST-Polymeren ausgewählt werden.

Alternativ kann das Polymer mit Ankergruppen versehen sein, die für eine Immobilisierung des Polymeren sorgen. Beispiele für Ankergruppen sind: Carboxyl-, Amino-, Hydroxyl- und Mercaptogruppen.

Ein besonders bevorzugtes UCST-Polymer für die vorliegende Erfindung ist das Polystyrol. Modifikationen des Polystyrols in abgeschiedener Form, die gleichzeitig auch zu einer Immobilisierung bzw. Vernetzung des Polystyrols führen können, sind aus

der Literatur von R. H. Boundy, R. F. Beuer "Styrene - Its Polymers, Copolymers and Derivatives" Reinhold Publishers Corporation, New York 1952, bekannt.

Wird eine Immobilisierung der UCST-Polymerbeschichtung auf der Substratoberfläche vorgenommen, wird der Schritt des Waschens der Substratoberfläche vorzugsweise nach der Immobilisierung durchgeführt.

Für die Immobilisierung bietet sich insbesondere das folgende Verfahren an:

- Abscheidung eines mit Doppelbindungen modifizierten UCST-Polymeren und nachfolgende radikalische Vernetzung (initiiert durch UV-Licht oder Radikalbildner).

Darüber hinaus läßt sich das UCST-Polymere vor der Ablagerung oder auch danach modifizieren, um die Hydrophobie/Hydrophilie der Beschichtung auf der Oberfläche zu beeinflussen und so zu einer ganz gezielten Hydrophobierung/Hydrophilierung der Oberfläche zu kommen. Dies bietet über die Wahl des UCST-Polymeren hinaus noch die Möglichkeit, den Hydrophobierungs-/Hydrophilierungseffekt weiter zu modifizieren.

Für die Modifizierung des UCST-Polymeren zur Veränderung der Hydrophobierung können folgende Verfahren eingesetzt werden:

- Abscheidung von polar/ionisch modifizierten UCST-Polymeren (z.B. mit Sulfonsäuregruppen oder mit PEO modifiziertem Styrol) oder von unpolar modifizierten UCST-Polymeren (z.B. Polystyrolcopolymer mit Butadien);
- Modifizierung nach der Abscheidung (im Falle von Polystyrol durch Friedel-Crafts-Acylierung/-Alkylierung).

Bevorzugt wird das UCST-Polymere nach dessen Ablagerung auf der Oberfläche modifiziert und gleichzeitig immobilisiert.

Da die erfindungsgemäße Beschichtung auf der Oberfläche des Substrats eine gewisse Elastizität aufweist, kann diese Unterschiede im thermischen Ausdehnungskoeffizienten gegenüber der darunter liegenden Substratoberfläche problemlos ausgleichen. Eine Rissbildung in der Beschichtung, wie dies beispielsweise bei schützenden spröden Oxidschichten aus Aluminiumoxid oder Siliziumdioxid oder auch Chromaten beobachtet wird, wird mit dem vorliegenden Verfahren und den UCST-Polymerbeschichtungen sicher vermieden.

Gemäß dem vorliegenden Verfahren werden Partikel als auch flächige Substrate mit einer Oberflächenbeschichtung ausgerüstet.

Im Falle, dass als Substrat ein partikelförmiges Substrat verwendet wird, wird das UCST-Polymere bevorzugt mit einer Molmasse von 1.000 bis 50.000 g/mol verwendet.

Im Falle, dass Substrate als flächige Substrate zur Anwendung kommen, wird das UCST-Polymere ausgewählt mit einer Molmasse von 1.000 bis 500.000 g/mol.

Bei den partikelförmigen Substraten bietet sich eine Vielzahl von Substraten an, beispielsweise Pigmente, Füllstoffe, Fasern, Nanopartikel, Partikel aus kolloidalen oder micellaren Systemen oder auch die eingangs bereits angesprochenen plättchenförmigen Partikel, die in Metallclacken zum Einsatz kommen.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet sich insbesondere an, um sehr dünne Schichten; sogenannte Nanoschichten auf einer Oberfläche aufzubringen, wobei diese Nanoschichten trotz ihrer geringen Schichtdicke eine dichte Belegung der Oberfläche bieten können.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Oberfläche mit einer UCST-Polymerbeschichtung, welche hergestellt ist nach einem der vorstehend diskutierten erfindungsgemäßen Verfahren.

Hierbei sind insbesondere Oberflächen mit einer Beschichtung mit einer sogenannten Nanoschicht von Bedeutung und insbesondere auch Oberflächen, die metallische Oberflächen sind.

Schließlich werden die UCST-Polymere so ausgewählt, dass deren UCST oberhalb der Temperatur liegt, bei der die beschichteten Substrate zum Einsatz gelangen. Vorzugsweise liegt die UCST der Polymeren 10 °C, weiter bevorzugt 15 °C oberhalb der Einsatztemperatur der Substrate. Mit den vorbeschriebenen Maßnahmen wird eine thermodynamische Stabilisierung der auf der Substratoberfläche abgeschiedenen UCST-Polymere erreicht.

Generell gesprochen lässt sich die Schichtdicke der auf der Oberfläche abgeschiedenen Schicht beeinflussen, indem

- a) das erfindungsgemäße Verfahren mehrfach hintereinander durchgeführt wird;
- b) die Temperatur entsprechend tief unter die UCST abgekühlt wird; und/oder
- c) das UCST- Polymer in unterschiedlichen Konzentrationen in Lösung vorgelegt wird.

Besondere Bedeutung gewinnt die vorliegende Erfindung bei der Oberflächenbeschichtung von Stahl, verzinktem Stahl, Aluminium oder Aluminiumlegierungen.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann mehrfach wiederholt werden, um damit die Schichtdicke der Abscheidung auf der Oberfläche zu erhöhen. Insbesondere bei flächigen Substraten, bei denen in der Tendenz höhere Molmassen bei den UCST-Polymeren günstig sind, erhält man pro Verfahrensschritt oder Ablagerungsschritt eine größere Schichtdicke.

Dies und weitere Vorteile der Erfindung werden im folgenden anhand der Beispiele und Figuren noch näher erläutert. Es zeigen im Einzelnen:

Figur 1: den Randwinkel von Wasser an einer Oberfläche, die erfindungsgemäß mit unterschiedlichen modifizierten UCST-Polymeren beschichtet ist; und

Figur 2: Ergebnisse eines Korrosionsfestigkeitstests von erfindungsgemäß beschichteten Oberflächen.

Zunächst sei die Erfindung anhand eines Beispiels beschrieben, bei dem ein partikelförmiges Substrat, nämlich ein Metallicpigment zum Einsatz kommt. Die Beschichtung von Metallicpigmentpartikeln gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren führt zu einer Hydrophobierung der Oberfläche und setzt damit die Wasseraufnahme von Lacken, die solche Pigmentpartikel beinhalten, herab. Dies führt zu einer Verminderung der Blasenbildung in der Lackschicht und zu einer erhöhten Korrosionsbeständigkeit und Resistenz der belegten Metallicpigmente gegenüber Umwelteinflüssen (Saurer Regen). Bevorzugt werden in diesem Zusammenhang Schichtdicken im Bereich von 5 bis 100 nm.

Beispiel 1:

12 g Pigment (Big Resist E900, Fa. Eckart) werden bei 800 U/min für die Dauer von 30 min in 40 ml Decan / Cyclohexanmischung 3:1 Volumenverhältnis unter Thermostatisierung auf 23 °C dispergiert. Anschließend wird in einen Rundkolben mit Rückflusskühler überführt und auf 65 °C erhitzt. Es werden 5 ml einer 33 Gew.%igen Lösung (Raumtemperatur) eines acryl-endgruppenmodifizierten Polystyrolpolymeren (Molmasse 12 000 g/mol, Fa. Aldrich, UCST: ca. 50-55 °C) in Cyclohexan zugegeben, die hierbei entstehende Mischung auf 35 °C abgekühlt und nach 10 Minuten wiederum auf 65 °C erwärmt. Wiederum werden 2,2 ml einer 33 Gew.%igen Lösung

des Polystyrolderivates zugegeben (Raumtemperatur) und das Ganze auf 35 °C abgekühlt. Danach wird auf 50 °C erwärmt, abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet.

Herstellung der pigmentierten Lacke zur Durchführung des Kondenswassertests nach DIN 50 017:

Beispiel 2 und Vergleichsbeispiel 1:

Je 1,4 g behandeltes Metallicpigment aus Bsp. 1 und unbehandeltes Pigment, (Big Resist E900, Fa. Eckart) werden jeweils in 25 ml eines physikalisch trocknenden Einkomponenten-Polyester-/Polyacryl-Mischlack bei 800 U/min für 15 min bei 23 °C dispergiert und auf Glasplatten unter Verwendung einer Rakel mit einer Nassschichtdicke von 200 µm aufgezogen. Es wird 12 Std. bei Raumtemperatur abgelüftet und für 30 min. bei 80 °C die Lackschichten getrocknet.

Nachweis der verminderten Wasseraufnahme durch Ausführung eines Kondenswassertests nach DIN 50 017:

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Kondenswassertest nach DIN 50 017 bei 40 °C durchgeführt. Nach 94 Std. Belastung zeigte sich bei der Lackschicht, welche unter Verwendung des kommerziellen Pigmentes hergestellt wurde (Vergleichsbeispiel 1), die doppelte Menge Blasen als bei der Lackschicht, die unter Verwendung des mit Polystyrol nach dem obigen Verfahren nachbehandelten Pigmentes hergestellt wurde (Beispiel 2).

In einem weiteren Beispiel wurde ein flächiges Substrat in Form eines Aluminiumbleches mit einer UCST-Polymerschicht beschichtet und die Beschichtung nachfolgend modifiziert, um die Hydrophobie der Oberflächenschicht einzustellen:

Beispiel 3:

Eine Aluminiumplatte (Al 99,5; Größe: 50 x 20 x 1,5 mm) wird in ein 50 ml Schraubdeckelglas mit 50 ml einer Chlorbenzol / Decan – Mischung 1:4 gegeben. Es werden 0,5 ml einer 33%igen Lösung eines acryl-endgruppenmodifizierten Polystyrolpolymeren (Molmasse 12 000 g/mol, Fa. Aldrich; UCST ca. 50 bis 55 °C) in Cyclohexan hinzugefügt und erwärmt, bis das Polymere gelöst ist (ca. 50 - 55°C). Es wird auf 25 °C abgekühlt und nach 10 min wieder auf 50 °C erwärmt. Nach dem erneuten Abkühlen auf 25 °C wird die Aluminiumplatte entnommen.

Zur zusätzlichen Modifizierung der abgeschiedenen Schichten wird jeweils eine gemäß Beispiel 3 erhaltene Probe in entsprechende Reaktionsmischungen für die Dauer von 2 Std. bei 23 °C eingetaucht und danach mehrmals mit destilliertem Wasser abgespült und für die Dauer von 10 min bei 80 °C im Umluftofen getrocknet.

Modifizierung 1:

Eintauchen in eine Reaktionsmischung, bestehend aus einem 50 ml Chlorbenzol / Decan – Gemisch 1:4, 5 ml einer ca. 2 %igen Lösung von wasserfreiem AlCl_3 in Chlorbenzol und 1 ml Propionsäurechlorid.

Modifizierung 2:

Eintauchen in eine Reaktionsmischung, bestehend aus einem 50 ml Chlorbenzol / Decan – Gemisch 1:4, 5 ml einer ca. 2 %igen Lösung von wasserfreiem AlCl_3 in Chlorbenzol und 1 ml Crotonsäurechlorid.

Modifizierung 3:

Eintauchen in eine Reaktionsmischung, bestehend aus einem 50 ml Chlorbenzol / Decan – Gemisch 1:4, 5 ml einer ca. 2 %igen Lösung von wasserfreiem AlCl_3 in Chlorbenzol und 1 ml Fumarsäurechlorid.

Modifizierung 4:

Eintauchen in eine Reaktionsmischung, bestehend aus einem 50 ml Chlorbenzol / Decan – Gemisch 1:4, 5 ml einer ca. 2 %igen Lösung von wasserfreiem AlCl_3 in Chlorbenzol und 1 ml Acetylchlorid.

Bei entsprechender Modifizierung des Polystyrols und Durchführung einer Vernetzungsreaktion kann das Polymere irreversibel immobilisiert werden (Einzelheiten zu den Modifizierungsreaktionen sind der Literaturstelle R. H. Boundy, Styrene - Its Polymers, Copolymers and Derivatives, Reinhold Publishers Corporation, New York, 1952, zu entnehmen). Eine so immobilisierte Polymerschicht kann durch Abspülen mit Cyclohexan von nichtvernetztem Polymer leicht gereinigt werden. Die Randwinkel von Wasser von den erhaltenen Aluminiumproben aus Beispiel 3 sind in Tabelle 1 aufgelistet und in Figur 1 graphisch zusammengefaßt. Wie aus Figur 1 zu entnehmen ist, kann der Kontaktwinkel von Wasser nach dem oben angeführten Verfahren im Bereich von ca. 75 ° bis 85 ° variiert werden.

Tabelle 1

Probe	Kontaktwinkel von Wasser [°]
Aluminium unmodifiziert	92.2
Polystyrol beschichtet	81.5
Polystyrol beschichtet, Modifizierung 1	76.8
Polystyrol beschichtet, Modifizierung 2	70.9
Polystyrol beschichtet, Modifizierung 3	73.6
Polystyrol beschichtet, Modifizierung 4	73.2

Die erhöhte Resistenz gegenüber Korrosion der mit einer relativ hydrophoben Polystyrolschicht belegten Aluminiumprobe im Vergleich zu einer nichtbelegten Aluminiumprobe, bzw. einer polystyrolbeschichteten Aluminiumprobe, bei der eine zusätzliche Hydrophilierung nach Methode Modifizierung 1 durchgeführt wurde, wurde anhand eines Kondenswassertestes (DIN 50 017, Dauer 10 Std.) überprüft und durch

Anwendung einer Helligkeitsmessung quantifiziert, wobei jeweils auf die unbeschichtete Probe bezogen wurde. Die Ergebnisse sind in Figur 2 graphisch dargestellt.

Ein höherer Helligkeitswert kennzeichnet eine geringere Korrosionsneigung der Probe. Die Ergebnisse aus Figur 2 zeigen somit eine sehr gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Randwinkelmessungen (Figur 1). Ein größerer Randwinkel für das nur mit Polystyrol nachbehandelte Aluminium weist auf eine größere Hydrophobie der Beschichtung hin, dementsprechend sind die Korrosionseffekte geringer als bei einer zusätzlich hydrophil modifizierenden Polystyrolnachbehandlung (Modifizierung 1).

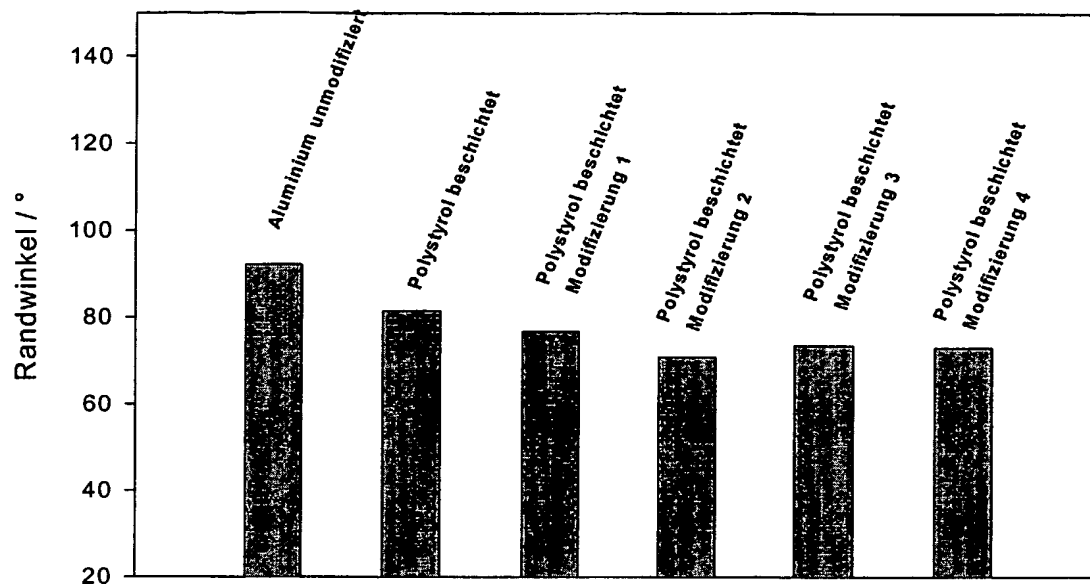
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Behandlung von Oberflächen von Substraten, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat mit einer Lösung eines Polymeren in Kontakt gebracht wird, wobei das Polymere UCST-Eigenschaften aufweist und durch Erniedrigung der Temperatur der Polymerlösung auf der Oberfläche des Substrats als eine Schicht abgeschieden wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymere ausgewählt ist aus Polystyrolen, Polyvinylalkoholen, Polyvinylpyrazolen, Polyethylenoxiden, Polyacrylsäuren und deren Derivaten.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung ein organisches Lösemittel umfasst.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur der Lösung bei dem Inkontaktbringen mit der Substratoberfläche größer ist als die UCST-Temperatur des Polymeren in dem Lösemittel und dass dann die Temperatur der Lösung auf einen Wert im Bereich der UCST oder darunter abgesenkt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur, auf die abgekühlt wird ca. $T = UCST + 5\text{ °C}$ bis $T = UCST - 30\text{ °C}$ beträgt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Temperaturbereich von $T = UCST$ bis $T = UCST - 10\text{ °C}$ beträgt.

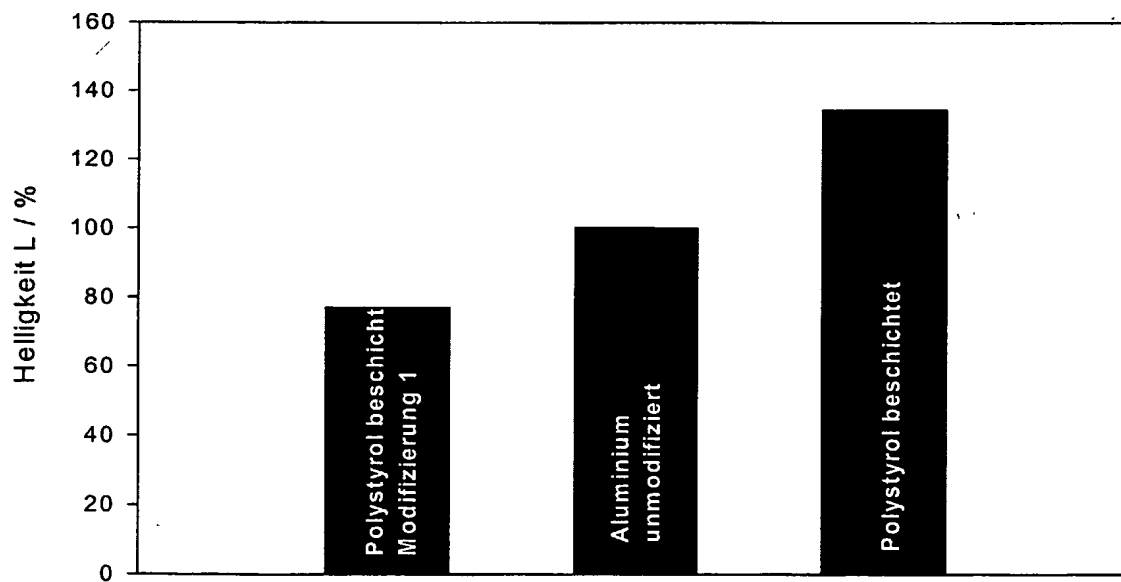
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur auf dem niedrigen Niveau solange gehalten wird, bis eine im wesentlichen vollständige Abscheidung des Polymeren auf der Substratoberfläche erhalten wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass nach dem Abscheiden die beschichtete Substratoberfläche mit einem Lösemittel für das Polymere bei einer Temperatur im Bereich von $T = UCST - 10\text{ °C}$ für das Polymer in dem Lösemittel oder darunter gewaschen wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat mit der Lösung nach erfolgter Abscheidung des Polymeren kurzzeitig auf eine Temperatur oberhalb der UCST gehalten wird und dann ein Trennen von Substrat und Lösung erfolgt.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur bei der Temperaturerhöhung maximal 5 °C oberhalb der UCST liegt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymere bei oder nach erfolgter Abscheidung auf der Substratoberfläche mittels Ankergruppen bzw. einer chemischen Reaktion immobilisiert wird.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche des Substrats nach der Immobilisierung des Polymeren gewaschen wird.
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Immobilisierung durchgeführt wird, in dem ein mit olefinischen Gruppen (Doppelbindungen) modifiziertes Polymer abgeschieden wird und nachfolgend radikalisch immobilisiert wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymere vor der Ablagerung auf der Substratoberfläche modifiziert wird um den Benetzungswinkel der beschichteten Substratoberfläche gezielt zu beeinflussen.
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Modifizierung des Polymeren mittels unpolaren Alkylgruppen bzw. mit polaren Gruppen, insbesondere Hydroxyl- oder Amingruppen, oder ionischen Gruppen, insbesondere Carbonsäure oder Sulfonsäuregruppen, erfolgt.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymere nach dessen Ablagerung auf der Substratoberfläche modifiziert und vernetzt wird.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat ein partikelförmiges Substrat ist und dass das Polymere eine Molmasse von 1000 bis 50.000 g/mol aufweist.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat ein flächiges Substrat ist und dass das Polymere eine Molmasse von 1000 bis 500.000 g/mol aufweist.
19. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das partikelförmige Substrat ausgewählt ist aus Pigmenten, Füllstoffen, Fasern, Nanopartikeln und Partikeln aus kolloidalen oder micellaren Systemen.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Substratoberfläche mit einer Nanoschicht eines Polymeren beschichtet wird.

21. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die UCST-Polymere so ausgewählt werden, dass deren UCST oberhalb der Einsatztemperatur des Substrats, vorzugsweise mindestens 10 °C, weiter bevorzugt mindestens 15 °C oberhalb der Raumtemperatur liegt.
22. Substrat mit einer Polymer beschichteten Oberfläche, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 21.
23. Substrat nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung eine Nanoschicht ist.
24. Substrat nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat ein metallisches Substrat ist.
25. Substrat nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat aus Stahl, verzinktem Stahl, Aluminium oder einer Aluminiumlegierung hergestellt ist.
26. Substrat nach einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat ein partikelförmiges Substrat ist, ausgewählt aus Pigmenten, Füllstoffen, Fasern oder plättchenförmigen Partikeln, Nanopartikeln und Partikel aus kolloidalen oder micellaren Systemen.

1/1**Figur 1**

Helligkeit nach der Belastung der Proben im Schweißwassertest 10 h

**Figur 2**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C09C3/10 C09D201/00 C09D125/06 C08K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C09C C09D C08K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 049 772 A (ICI LTD) 30 November 1966 (1966-11-30)	22-26
Y	claims; examples 10,12 ---	1-21
Y	EP 0 365 111 A (MINNESOTA MINING & MFG) 25 April 1990 (1990-04-25) page 5, line 37 -page 7, line 53; claims; examples ---	1-21
A	WO 97 13789 A (SVERIGES STAERKELSEPRODUCENTER ;JAERNSTROEM LARS (SE); WIKSTROEM O) 17 April 1997 (1997-04-17) claims; examples ---	1
A	US 4 900 791 A (SIOL WERNER ET AL) 13 February 1990 (1990-02-13) claims; examples -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2002

Date of mailing of the international search report

03/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

DE LOS ARCOS, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08847

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1049772	A	30-11-1966	AT 241646 B	10-08-1965
			BE 623240 A	
			CH 468849 A	28-02-1969
			DE 1519192 A1	06-05-1970
			DK 108874 C	19-02-1968
			FR 1341733 A	02-11-1963
			LU 42470 A1	31-12-1962
			NL 283949 A	
			SE 314760 B	15-09-1969
			US 3393162 A	16-07-1968
EP 0365111	A	25-04-1990	US 4957943 A	18-09-1990
			AU 622455 B2	09-04-1992
			AU 3669789 A	26-04-1990
			BR 8903833 A	19-03-1991
			CA 1314668 A1	23-03-1993
			DE 68914773 D1	26-05-1994
			DE 68914773 T2	20-10-1994
			DK 307889 A	15-04-1990
			EP 0365111 A2	25-04-1990
			ES 2055060 T3	16-08-1994
			HK 167196 A	13-09-1996
			IL 90658 A	31-01-1993
			JP 2129239 A	17-05-1990
			JP 3027755 B2	04-04-2000
			KR 134195 B1	20-04-1998
			MX 166244 B	24-12-1992
			US 5130342 A	14-07-1992
			ZA 8904724 A	27-06-1990
WO 9713789	A	17-04-1997	SE 504837 C2	12-05-1997
			AT 211149 T	15-01-2002
			AU 7350796 A	30-04-1997
			CA 2233634 A1	17-04-1997
			DE 69618223 D1	31-01-2002
			DE 69618223 T2	13-06-2002
			EP 0857178 A1	12-08-1998
			JP 2000511210 T	29-08-2000
			SE 9503528 A	12-04-1997
			WO 9713789 A1	17-04-1997
US 4900791	A	13-02-1990	DE 3708427 A1	29-09-1988
			BE 1001275 A5	12-09-1989
			CA 1327251 A1	22-02-1994
			FR 2612522 A1	23-09-1988
			GB 2202229 A , B	21-09-1988
			IT 1227788 B	07-05-1991
			JP 2695179 B2	24-12-1997
			JP 63258943 A	26-10-1988
			KR 9605631 B1	30-04-1996
			NL 8800311 A , B,	17-10-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08847

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C09C3/10 C09D201/00 C09D125/06 C08K9/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C09C C09D C08K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 049 772 A (ICI LTD) 30. November 1966 (1966-11-30)	22-26
Y	Ansprüche; Beispiele 10,12 ---	1-21
Y	EP 0 365 111 A (MINNESOTA MINING & MFG) 25. April 1990 (1990-04-25) Seite 5, Zeile 37 -Seite 7, Zeile 53; Ansprüche; Beispiele ---	1-21
A	WO 97 13789 A (SVERIGES STAERKELSEPRODUZENTEN ;JAERNSTROEM LARS (SE); WIKSTROEM O) 17. April 1997 (1997-04-17) Ansprüche; Beispiele ---	1
A	US 4 900 791 A (SIOL WERNER ET AL) 13. Februar 1990 (1990-02-13) Ansprüche; Beispiele -----	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Dezember 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

DE LOS ARCOS, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08847

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1049772	A	30-11-1966	AT 241646 B 10-08-1965
			BE 623240 A
			CH 468849 A 28-02-1969
			DE 1519192 A1 06-05-1970
			DK 108874 C 19-02-1968
			FR 1341733 A 02-11-1963
			LU 42470 A1 31-12-1962
			NL 283949 A
			SE 314760 B 15-09-1969
			US 3393162 A 16-07-1968
EP 0365111	A	25-04-1990	US 4957943 A 18-09-1990
			AU 622455 B2 09-04-1992
			AU 3669789 A 26-04-1990
			BR 8903833 A 19-03-1991
			CA 1314668 A1 23-03-1993
			DE 68914773 D1 26-05-1994
			DE 68914773 T2 20-10-1994
			DK 307889 A 15-04-1990
			EP 0365111 A2 25-04-1990
			ES 2055060 T3 16-08-1994
			HK 167196 A 13-09-1996
			IL 90658 A 31-01-1993
			JP 2129239 A 17-05-1990
			JP 3027755 B2 04-04-2000
			KR 134195 B1 20-04-1998
			MX 166244 B 24-12-1992
			US 5130342 A 14-07-1992
			ZA 8904724 A 27-06-1990
WO 9713789	A	17-04-1997	SE 504837 C2 12-05-1997
			AT 211149 T 15-01-2002
			AU 7350796 A 30-04-1997
			CA 2233634 A1 17-04-1997
			DE 69618223 D1 31-01-2002
			DE 69618223 T2 13-06-2002
			EP 0857178 A1 12-08-1998
			JP 2000511210 T 29-08-2000
			SE 9503528 A 12-04-1997
			WO 9713789 A1 17-04-1997
US 4900791	A	13-02-1990	DE 3708427 A1 29-09-1988
			BE 1001275 A5 12-09-1989
			CA 1327251 A1 22-02-1994
			FR 2612522 A1 23-09-1988
			GB 2202229 A , B 21-09-1988
			IT 1227788 B 07-05-1991
			JP 2695179 B2 24-12-1997
			JP 63258943 A 26-10-1988
			KR 9605631 B1 30-04-1996
			NL 8800311 A , B, 17-10-1988

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/026587 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K**

(21) International Application Number: PCT/US02/30989

(22) International Filing Date:
26 September 2002 (26.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/324,874 26 September 2001 (26.09.2001) US

(71) Applicant: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
[US/US]; P. O. Box 4000, Route 206 and Provinceline
Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors: **PRIESTLEY, Eldon, Scott**; 109 Ramunno
Circle, Hockessin, DE 19797 (US). **DECICCO, Carl, P.**;
102 Indian Springs Road, Kennett Square, PA 19348 (US).
HUDYMA, Thomas, W.; 105R Black Walnut Drive,
Durham, CT -6422 (US). **ZHENG, Xiaofan**; 46 Dundee
Drive, Cheshire, CT 06410 (US).

(74) Agents: **MORSE, David** et al.; Bristol-Myers Squibb
Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

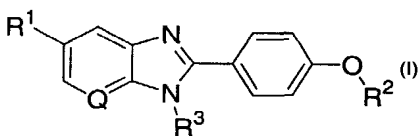
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOUNDS USEFUL FOR TREATING HEPATITIS C VIRUS



(57) Abstract: A series of compounds of Formula I are disclosed which are useful in treating viral hepatitis C.



WO 03/026587 A2

COMPOUNDS USEFUL FOR TREATING HEPATITIS C VIRUS

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds which inhibit the RNA-
10 dependent RNA polymerase (RdRp) encoded by Hepatitis C virus (HCV). The
compounds, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof, are of value
in the treatment and/or prevention of infection by HCV.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 **The Field of the Invention.** HCV is a major human pathogen, infecting
an estimated 170 million persons worldwide - roughly five times the number
infected by human immunodeficiency virus type 1. A substantial fraction of these
HCV infected individuals develop serious progressive liver disease, including
cirrhosis and hepatocellular carcinoma. (Lauer, G. M.; Walker, B. D. *N. Engl. J.*
20 *Med.* (2001), 345, 41-52).

Presently, the most effective HCV therapy employs a combination of
alpha-interferon and ribavirin, leading to sustained efficacy in 40% of patients.
(Poynard, T. et al. *Lancet* (1998), 352, 1426-1432). Recent clinical results
demonstrate that pegylated alpha-interferon is superior to unmodified alpha-
25 interferon as monotherapy (Zeuzem, S. et al. *N. Engl. J. Med.* (2000), 343, 1666-
1672). However, even with experimental therapeutic regimens involving
combinations of pegylated alpha-interferon and ribavirin, a substantial fraction of
patients do not have a sustained reduction in viral load. In addition, the prospects
for development of a prophylactic or therapeutic vaccine appear dim, in spite of
30 intensive research efforts. Thus, there is a clear and long-felt need to develop
effective therapeutics for treatment of HCV infection.

HCV is a positive-stranded RNA virus. Based on comparison of deduced amino acid sequence and the extensive similarity in the 5' untranslated region, HCV has been classified as a separate genus in the Flaviviridae family. All members of the Flaviviridae family have enveloped virions that contain a positive
5 stranded RNA genome encoding all known virus-specific proteins via translation of a single, uninterrupted, open reading frame.

Considerable heterogeneity is found within the nucleotide and encoded amino acid sequence throughout the HCV genome. At least six major genotypes have been characterized, and more than 50 subtypes have been described. The
10 major genotypes of HCV differ in their distribution worldwide, and the clinical significance of the genetic heterogeneity of HCV remains elusive despite numerous studies of the possible effect of genotypes on pathogenesis and therapy.

The RNA genome is about 9.6 Kb in length, and encodes a single polypeptide of about 3000 amino acids. The 5' untranslated region contains an
15 internal ribosome entry site (IRES), which directs cellular ribosomes to the correct AUG for initiation of translation. The translated product contains the following proteins: core-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B. This precursor protein is cotranslationally and posttranslationally processed into at least 10 viral structural (core, E1, E2) and nonstructural (NS2-NS5B) proteins by
20 the action of host cell signal peptidase and by two distinct viral proteinase activities (NS2/3 and NS3).

Although the functions of the NS proteins are not completely defined, it is known that NS3 is a serine protease/RNA helicase, NS4A is a protease cofactor, and NS5B is an RNA dependent RNA polymerase involved in viral replication. It
25 has recently been demonstrated that functional NS5B is required for virus infectivity in chimpanzees (Kolykhalov, A. A. et al. *J. Virol.* (2000), 74, 2046-2051). This result strongly suggests that inhibition of the NS5B RdRp is a viable approach for the development of HCV therapeutic agents.

Description of Related Art. Efforts toward the development of HCV
30 NS5B RdRp inhibitors have resulted in the following disclosures:

Altamura et al. (Istituto Di Ricerche Di Biologia Molecolare) describe diketoacid RdRp inhibitors (WO 00/06529 and WO 02/06246 A1). Altamura et

- 3 -

al. suggest that the diketoacids and dihydroxypyrimidine carboxylic acids inhibit HCV RdRp by interfering with the binding of phosphoryl groups at the active site of the enzyme.

A series of three disclosures from Viropharma Inc. (Bailey, T. R. et al, WO 00/10573; Bailey, T. R. et al, WO 00/13708; Young, D. C. et al, WO 00/18231) describe HCV RdRp inhibitors. WO 00/10573 covers a series of rhodanine derivatives, WO 00/13708 covers a series of barbituric acid or thiobarbituric acid derivatives, and WO 0018231 covers a series of dihydrobenzothiophene derivatives.

R. Storer (Biochem Pharma, Inc.) has disclosed the use of a series of dioxolane nucleosides for treatment of HCV (WO 01/32153).

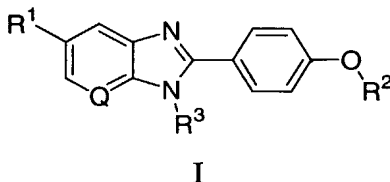
EP 1162196 (Japan Tobacco Inc.) discloses a series of fused ring heterocycles as inhibitors of HCV RdRp. These compounds may be distinguished from the applicants' compounds in the nature of the "A" substituent in applicants' Formula I compounds.

WO 02/04425 (Boehringer Ingelheim) discloses a series of HCV NS5B polymerase inhibitors which also may be distinguished from the applicants' compounds in the nature of the "A" substituent in applicants' Formula I compounds.

WO 01/85172 (Smithkline Beecham) discloses a series of 1-(alkyl)-3-(1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-quinolones as HCV inhibitors.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds according to Formula I:



wherein all represented groups are defined below.

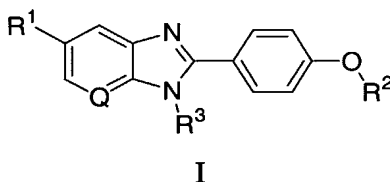
The present invention is also directed to compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof, which are useful as

- 4 -

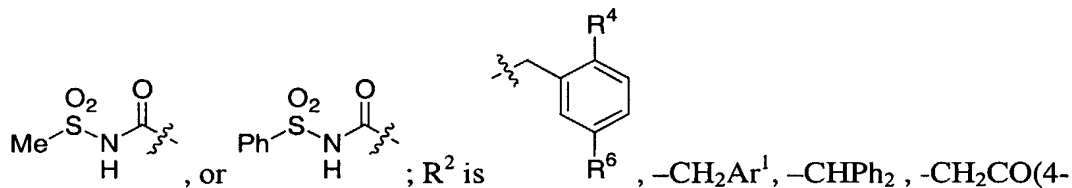
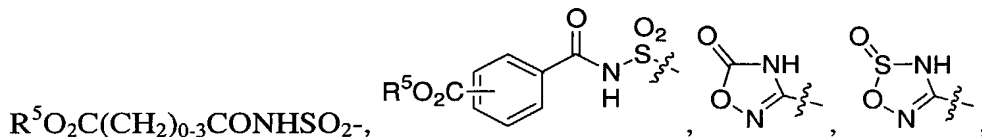
inhibitors of HCV NS5B RdRp. It is another object of the present invention to provide pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. It is another object of the present invention to provide a method for the treatment or prevention of HCV comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. These and other objects of the invention, which will become apparent during the following detailed description, have been achieved by the discovery that compounds of Formula I inhibit the HCV NS5B RdRp.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

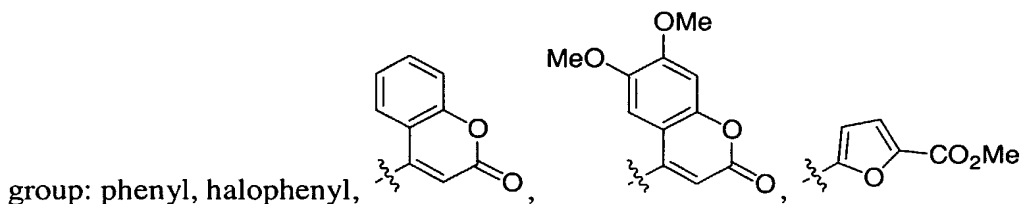
The present invention is directed to compounds according to Formula I:



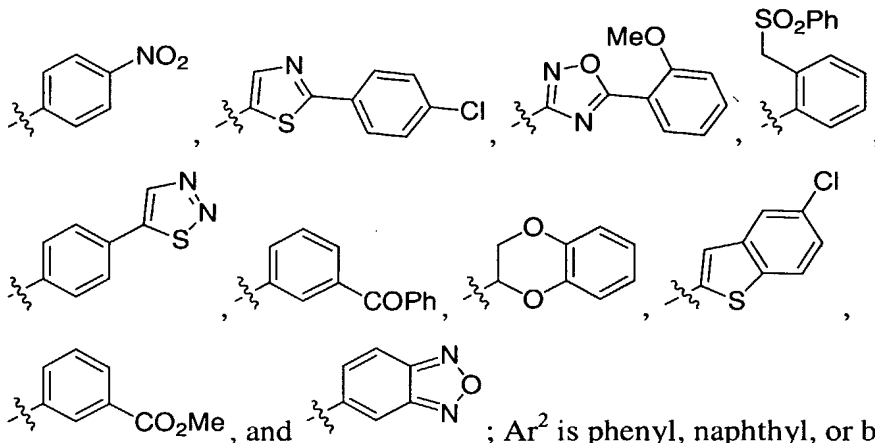
wherein: Q is CH or N; R¹ is tetrazolyl, MeCONHSO₂-, PhCONHSO₂-,



-CH₂Ar¹, -CHPh₂, -CH₂CO(4-FPh), -CH₂CO(4-CF₃Ph), or -CH₂CONp where Np is naphthyl; R³ is C₅₋₇cycloalkyl; R⁴ is hydrogen, Ar², or Ar³; Ar¹ is selected from the following



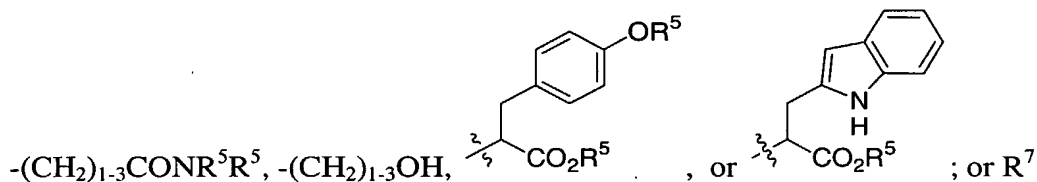
- 5 -



optionally substituted with 1-3 substituents selected from the group comprising

5 halogen, C₁₋₆ alkyl, hydroxy C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆sulfoxy, C₁₋₂perfluoroalkyl, hydroxy, formyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, cyano, nitro, C₁₋₆alkylamido, CO₂R⁵, CONR⁵R⁵, C₁₋₆alkylsulfonamido, and dioxolane; Ar³ is thienyl, furanyl, pyrrolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, indolyl, quinoliny, or pyrimidinyl optionally substituted with 1-2 substituents selected from the group

10 comprising C₁₋₆alkyl, formyl, acetoxy, trifluoroacetoxy, and t-butoxycarbonyl; R⁵ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; R⁶ is halogen, methoxy, CO₂R⁵ or CONR⁷R⁸; R⁷ and R⁸ are independently hydrogen, C₁₋₆alkyl, -CH(Me)CO₂R⁵, -(CH₂)₁₋₃CO₂R⁵,



and R⁸ taken together with the nitrogen to which they are attached form

15 pyrrolidine, morpholine, piperidine, 4-hydroxypiperidine, piperazine, or 4-methylpiperazine; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

As used herein, the following terms shall be understood to have the meaning set forth in the following definitions.

20 The term "compounds of the invention", and equivalent expressions, are meant to embrace compounds of formula I, and include prodrugs, pharmaceutically acceptable salts, and solvates, e.g. hydrates. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace their salts, and solvates, where the context so permits.

The term "derivative" means a chemically modified compound wherein the modification is considered routine by the ordinary skilled chemist, such as an ester or an amide of an acid, protecting groups, such as a benzyl group for an alcohol or thiol, and tert-butoxycarbonyl group for an amine.

5 The term "analog" means a compound which comprises a chemically modified form of a specific compound or class thereof, and which maintains the pharmaceutical and/or pharmacological activities characteristic of said compound or class.

10 The term "solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association includes hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolable solvates. Exemplary solvates include hydrates, ethanolates, methanolates,
15 and the like.

The term "effective amount" means an amount of a compound/composition according to the present invention effective in producing the desired therapeutic effect, i.e. inhibiting HCV.

The term "patient" includes both human and other mammals.

20 The term "pharmaceutical composition" means a composition comprising a compound of formula I in combination with at least one additional pharmaceutical adjuvant, excipient, vehicle or carrier component, such as diluents, preserving agents, fillers, flow regulating agents, disintegrating agents, wetting agents, emulsifying agents, suspending agents, sweetening agents,
25 flavoring agents, perfuming agents, antibacterial agents, antifungal agents, lubricating agents and dispensing agents, depending on the nature of the mode of administration and dosage forms. Any ingredient listed in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, may be used.

30 The term "alkyl" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms. Thus, C₁₋₆ alkyl refers to an alkyl group having from one to six carbon

atoms. Examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, and t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl and octyl.

The terms "linear and cyclic heteroalkyl" are defined in accordance with the term "alkyl" with the suitable replacement of carbon atoms with an atom such as oxygen, nitrogen or sulfur which would render a chemically stable species.

The term "heterocyclic C₁₋₆ alkyl group means a C₁₋₆ alkyl that is substituted by a heterocyclic group.

The terms "halo" or "halogen" as used herein refer to fluoro, chloro, bromo and iodo.

Alkanoyl refers to a substituent group having a C₁₋₆ alkyl component bonded to a carbonyl group which is then bonded to the backbone to which the substituent group is connected.

The term "alkoxy" is intended to represent an alkyl group with the indicated number of carbon atoms attached to an oxygen atom. Examples of alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, s-butoxy, and t-butoxy.

The term "aryl" is intended to mean an aromatic moiety containing the specified number of carbon atoms, such as, but not limited to phenyl, indanyl or naphthyl. So C₆₋₁₄ aryl refers to an aromatic moiety having from six to fourteen carbon atoms which may be in the form of a single, bicyclic or tricyclic structure. The term "haloaryl" as used herein refers to an aryl mono, di or tri substituted with halogen atoms.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a saturated monocyclic alkyl group. Examples of such carbocycles include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

As used herein, the term "heterocycle" or "heterocyclic system" is intended to mean a stable 5- to 7- membered monocyclic or bicyclic or 7- to 14- membered bicyclic heterocyclic ring which is saturated, partially unsaturated or unsaturated (aromatic), and which consists of carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be

oxidized. The heterocyclic ring may be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom which results in a stable structure. The heterocyclic rings described herein may be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. If specifically noted, a nitrogen in the heterocycle may optionally be quaternized. It is preferred that when the total number of S and O atoms in the heterocycle exceeds 1, then these heteroatoms are not adjacent to one another. It is preferred that the total number of S and O atoms in the heterocycle is not more than 2. Also included are fused ring and spiro compounds containing, for example, the above heterocycles.

10 The term "aromatic heterocyclic system" or "heteroaryl" means a stable 5- to 7- membered monocyclic or bicyclic or 7- to 10-membered bicyclic heterocyclic aromatic ring which consists of carbon atoms and from 1 to 4 heterotams independently selected from the group consisting of N, O and S. The term includes any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. It is preferred that the total number of S and O atoms in the aromatic heterocycle is not more than 2.

Examples of heterocycles include, but are not limited to, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, 1H-indazole, 2-pyrrolidinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, 2H-pyrrolyl, 3H-indolyl, 4-piperidonyl, 4aH-carbazole, 4H-quinolizinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazalonyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, b-carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-
25 b]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl., oxazolyl, oxazolidinylperimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenarsazinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, piperidonyl,

4-piperidonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoazole, pyridoimidazole, pyridothiazole, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4*H*-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, carboliny, tetrahydrofurany, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, xanthenyl. Preferred heterocycles include, but are not limited to, pyridinyl, furany, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, indolyl, benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, oxazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, oxindolyl, benzoxazoliny, or isatinoyl.

As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refer to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The pharmaceutically acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and the like; and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, palmitic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, and the like.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound which contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of

the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, the disclosure of which is hereby incorporated by
5 reference.

The compounds of the present invention are useful in the form of the free base or acid or in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof. All forms are within the scope of the invention.

The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to
10 those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication commensurate with a reasonable risk/benefit ratio.

The term "pharmaceutically acceptable prodrugs" as used herein means
15 those prodrugs of the compounds useful according to the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable risk/benefit ratio,
20 and effective for their intended use, as well as zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention.

The term "prodrugs", as the term is used herein, are intended to include any covalently bonded carriers which release an active parent drug of the present invention *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject.

25 Since prodrugs are known to enhance numerous desirable qualities of pharmaceuticals (i.e., solubility, bioavailability, manufacturing, etc.) the compounds of the present invention may be delivered in prodrug form. Thus, the skilled artisan will appreciate that the present invention encompasses prodrugs of the presently claimed compounds, methods of delivering the same, and
30 compositions containing the same. Prodrugs of the present invention are prepared by modifying functional groups present in the compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to form the

parent compound. The transformation in vivo may be, for example, as the result of some metabolic process, such as chemical or enzymatic hydrolysis of a carboxylic, phosphoric or sulphate ester, or reduction or oxidation of a susceptible functionality. Prodrugs include compounds of the present invention wherein a hydroxy, amino, or sulfhydryl group is bonded to any group that, when the prodrug of the present invention is administered to a mammalian subject, it cleaves to form a free hydroxyl, free amino, or free sulfhydryl group, respectively. Functional groups which may be rapidly transformed, by metabolic cleavage, in vivo form a class of groups reactive with the carboxyl group of the compounds of this invention. They include, but are not limited to such groups as alkanoyl (such as acetyl, propionyl, butyryl, and the like), unsubstituted and substituted aroyl (such as benzoyl and substituted benzoyl), alkoxycarbonyl (such as ethoxycarbonyl), trialkylsilyl (such as trimethyl- and triethysilyl), monoesters formed with dicarboxylic acids (such as succinyl), and the like. Because of the ease with which the metabolically cleavable groups of the compounds useful according to this invention are cleaved in vivo, the compounds bearing such groups can act as pro-drugs. The compounds bearing the metabolically cleavable groups have the advantage that they may exhibit improved bioavailability as a result of enhanced solubility and/or rate of absorption conferred upon the parent compound by virtue of the presence of the metabolically cleavable group. A thorough discussion of prodrugs is provided in the following: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, p.309-396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs" p.113-191, 1991; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgard, 8, p.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al, 32, p. 692, 1984; Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, each of which is herein incorporated by reference in their entirety as though set forth in full.

The term "treating" refers to: (i) preventing a disease, disorder or condition from occurring in an animal which may be predisposed to the disease, disorder and/or condition but has not yet been diagnosed as having it; (ii) inhibiting the disease, disorder or condition, i.e., arresting its development; and
5 (iii) relieving the disease, disorder or condition, i.e., causing regression of the disease, disorder and/or condition.

Preparation of Compounds of the Invention

Certain compounds of Formula I and intermediates used in making these
10 compounds may exhibit tautomerism and in some cases one tautomer has been schematically drawn to represent all forms. Certain compounds of formula I can exhibit isomerism, for example geometrical isomerism, e.g., E or Z isomerism, and optical isomerism, e.g., R or S configurations. Geometrical isomers include the *cis* and *trans* forms of compounds of the invention having alkenyl moieties. It
15 is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. All chiral, diastereomeric, racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomer form is specifically indicated.

20 Such isomers can be separated from their mixtures, by the application or adaptation of known methods, for example chromatographic techniques and recrystallization techniques, or they are separately prepared from the appropriate isomers of their intermediates, for example by the application or adaptation of methods described herein.

25 Where the compound of the present invention is substituted with a basic moiety, acid addition salts are formed and are simply a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free base form. The acids which can be used to prepare the acid addition salts include preferably those which produce, when combined with the free base,
30 pharmaceutically acceptable salts, that is, salts whose anions are non-toxic to the patient in pharmaceutical doses of the salts, so that the beneficial inhibitory effects on HCV RdRp inherent in the free base are not vitiated by side effects

ascribable to the anions. Although pharmaceutically acceptable salts of said basic compounds are preferred, all acid addition salts are useful as sources of the free base form even if the particular salt, per se, is desired only as an intermediate product as, for example, when the salt is formed only for purposes of purification, and identification, or when it is used as an intermediate in preparing a pharmaceutically acceptable salt by ion exchange procedures.

According to a further feature of the invention, acid addition salts of the compounds of this invention are prepared by reaction of the free base with the appropriate acid, by the application or adaptation of known methods. For example, the acid addition salts of the compounds of this invention are prepared either by dissolving the free base in aqueous or aqueous-alcohol solution or other suitable solvents containing the appropriate acid and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the free base and acid in an organic solvent, in which case the salt separates directly or can be obtained by concentration of the solution.

The acid addition salts of the compounds of this invention can be regenerated from the salts by the application or adaptation of known methods. For example, parent compounds of the invention can be regenerated from their acid addition salts by treatment with an alkali, e.g. aqueous sodium bicarbonate solution or aqueous ammonia solution.

Where the compound of the invention is substituted with an acidic moiety, base addition salts may be formed and can be simply a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free acid form. The bases which can be used to prepare the base addition salts include those which produce, when combined with the free acid, pharmaceutically acceptable salts, that is, salts whose cations are non-toxic to the animal organism in pharmaceutical doses of the salts, so that the beneficial inhibitory effects on HCV RdRp inherent in the free acid are not vitiated by side effects ascribable to the cations. Pharmaceutically acceptable salts, including for example alkali and alkaline earth metal salts, within the scope of the invention are those derived from the following bases: sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, aluminum hydroxide, lithium hydroxide, magnesium

hydroxide, zinc hydroxide, ammonia, ethylenediamine, N-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine, N-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-aminomethane,
5 tetramethylammonium hydroxide, and the like.

Metal salts of compounds of the present invention may be obtained by contacting a hydride, hydroxide, carbonate or similar reactive compound of the chosen metal in an aqueous or organic solvent with the free acid form of the compound. The aqueous solvent employed may be water or it may be a mixture
10 of water with an organic solvent, preferably an alcohol such as methanol or ethanol, a ketone such as acetone, an aliphatic ether such as tetrahydrofuran, or an ester such as ethyl acetate. Such reactions are normally conducted at ambient temperature but they may, if desired, be conducted with heating.

Amine salts of compounds of the present invention may be obtained by
15 contacting an amine in an aqueous or organic solvent with the free acid form of the compound. Suitable aqueous solvents include water and mixtures of water with alcohols such as methanol or ethanol, ethers such as tetrahydrofuran, nitriles such as acetonitrile, or ketones such as acetone. Amino acid salts may be similarly prepared.

20 The base addition salts of the compounds of this invention can be regenerated from the salts by the application or adaptation of known methods. For example, parent compounds of the invention can be regenerated from their base addition salts by treatment with an acid, e.g. hydrochloric acid.

Pharmaceutically acceptable salts also include quaternary lower alkyl
25 ammonium salts. The quaternary salts are prepared by the exhaustive alkylation of basic nitrogen atoms in compounds, including nonaromatic and aromatic basic nitrogen atoms, according to the invention, i.e., alkylating the non-bonded pair of electrons of the nitrogen moieties with an alkylating agent such as methylhalide, particularly methyl iodide, or dimethyl sulfate. Quaternarization results in the
30 nitrogen moiety becoming positively charged and having a negative counter ion associated therewith.

As will be self-evident to those skilled in the art, some of the compounds of this invention do not form stable salts. However, acid addition salts are more likely to be formed by compounds of this invention having a nitrogen-containing heteroaryl group and/or wherein the compounds contain an amino group as a
5 substituent. Preferable acid addition salts of the compounds of the invention are those wherein there is not an acid labile group.

As well as being useful in themselves as active compounds, salts of compounds of the invention are useful for the purposes of purification of the compounds, for example by exploitation of the solubility differences between the
10 salts and the parent compounds, side products and/or starting materials, by techniques well known to those skilled in the art.

Compounds according to the invention, for example, starting materials, intermediates or products, are prepared as described herein or by the application or adaptation of known methods, by which is meant methods used heretofore or
15 described in the literature, for example those described by R. C. Larock in Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

In the reactions described hereinafter it may be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, to avoid their unwanted
20 participation in the reactions. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice, for examples see T.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie in "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, 1973.

The compounds useful according to the invention optionally are supplied
25 as salts. Those salts which are pharmaceutically acceptable are of particular interest since they are useful in administering the foregoing compounds for medical purposes. Salts which are not pharmaceutically acceptable are useful in manufacturing processes, for isolation and purification purposes, and in some instances, for use in separating stereoisomeric forms of the compounds of this
30 invention. The latter is particularly true of amine salts prepared from optically active amines.

Where the compound useful according to the invention contains a carboxy group, or a sufficiently acidic bioisostere, base addition salts may be formed and are simply a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free acid form.

5 Also, where the compound useful according to the invention contains a basic group, or a sufficiently basic bioisostere, acid addition salts may be formed and are simply a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free base form.

10 The foregoing compounds useful according to the invention may also be combined with another therapeutic compound to form pharmaceutical compositions (with or without diluent or carrier) which, when administered, provide simultaneous administration of two or more active ingredients resulting in the combination therapy of the invention.

15 While it is possible for compounds useful according to the invention to be administered alone it is preferable to present them as pharmaceutical compositions. The pharmaceutical compositions, both for veterinary and for human use, useful according to the present invention comprise at least one compound of the invention, as above defined, together with one or more acceptable carriers therefor and optionally other therapeutic ingredients. The skilled artisan will appreciate the abundance of publications setting forth the state of the art for pharmaceutical administration.

25 Examples of suspending agents include ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these substances. Prevention of the action of microorganisms can be ensured by various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example sugars, sodium chloride and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form can be brought about by the use of agents
30 delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin. Examples of suitable carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols, suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic

esters such as ethyl oleate. Examples of excipients include lactose, milk sugar, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate phosphate. Examples of disintegrating agents include starch, alginic acids and certain complex silicates. Examples of lubricants include magnesium stearate, sodium lauryl sulphate, talc,
5 as well as high molecular weight polyethylene glycols.

In certain preferred embodiments, active ingredients necessary in combination therapy may be combined in a single pharmaceutical composition for simultaneous administration.

The choice of vehicle and the content of active substance in the vehicle
10 are generally determined in accordance with the solubility and chemical properties of the active compound, the particular mode of administration and the provisions to be observed in pharmaceutical practice. For example, excipients such as lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and disintegrating agents such as starch, alginic acids and certain complex silicates
15 combined with lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc may be used for preparing tablets. To prepare a capsule, it is advantageous to use lactose and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions are used they can contain emulsifying agents or agents which facilitate suspension. Diluents such as sucrose, ethanol, polyethylene glycol,
20 propylene glycol, glycerol and chloroform or mixtures thereof may also be used.

The oily phase of the emulsions of this invention may be constituted from known ingredients in a known manner. While the oily phase may comprise merely an emulsifier (otherwise known as an emulgent), it desirably comprises a mixture of at least one emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil.
25 Preferably, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier which acts as a stabilizer. It is also preferred to include both an oil and a fat. Together, the emulsifier(s) with or without stabilizer(s) make up the emulsifying wax, and the wax together with the oil and fat make up the emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of a cream
30 formulation. Emulgents and emulsion stabilizers suitable for use in the formulation of the present invention include Tween® 60, Span® 80, cetostearyl

alcohol, benzyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl mono-stearate and sodium lauryl sulfate.

If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example, a least 30% w/w of a polyhydric alcohol, i.e. an alcohol having two or more
5 hydroxyl groups such as propylene glycol, butane 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol and polyethylene glycol (including PEG 400) and mixtures thereof. The topical formulations may desirably include a compound which enhances absorption or penetration of the active ingredient through the skin or other affected areas. Examples of such dermal penetration enhancers include dimethyl
10 sulphoxide and related analogues.

The choice of suitable oils or fats for the formulation is based on achieving the desired cosmetic properties. Thus the cream should preferably be a non-greasy, non-staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or
15 dibasic alkyl esters such as di-isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters known as Crodamol CAP may be used, the last three being preferred esters. These may be used alone or in combination depending on the properties required. Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid
20 paraffin or other mineral oils can be used. Solid compositions may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

The pharmaceutical compositions can be administered in a suitable
25 formulation to humans and animals by topical or systemic administration, including oral, inhalational, rectal, nasal, buccal, sublingual, vaginal, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, intrathecal and epidural), intracisternal and intraperitoneal. It will be appreciated that the preferred route may vary with for example the condition of the recipient.

30 The formulations can be prepared in unit dosage form by any of the methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier which constitutes

one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product.

5 A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, preservative, surface active or dispersing agent. Moulded tablets may be made by
10 moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compounds moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

 Solid compositions for rectal administration include suppositories
15 formulated in accordance with known methods and containing at least one compound of the invention.

 If desired, and for more effective distribution, the compounds can be microencapsulated in, or attached to, a slow release or targeted delivery systems such as a biocompatible, biodegradable polymer matrices (e.g. poly(D,L-lactide
20 co-glycolide)), liposomes, and microspheres and subcutaneously or intramuscularly injected by a technique called subcutaneous or intramuscular depot to provide continuous slow release of the compound(s) for a period of 2 weeks or longer. The compounds may be sterilized, for example, by filtration through a bacteria retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the
25 form of sterile solid compositions which can be dissolved in sterile water, or some other sterile injectable medium immediately before use.

 Actual dosage levels of active ingredient in the compositions of the invention may be varied so as to obtain an amount of active ingredient that is effective to obtain a desired therapeutic response for a particular composition and
30 method of administration. The selected dosage level therefore depends upon the desired therapeutic effect, on the route of administration, on the desired duration of treatment and other factors.

Total daily dose of the compounds useful according to this invention administered to a host in single or divided doses may be in amounts, for example, of from about 0.0001 to about 100 mg/kg body weight daily and preferably 0.01 to 10 mg/kg/day. Dosage unit compositions may contain such amounts of such submultiples thereof as may be used to make up the daily dose. The skilled artisan will appreciate that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the patient's body weight, general health, sex, diet, time and route of administration, rates of absorption and excretion, combination with other drugs and the severity of the particular disease being treated.

The amount of each component administered is determined by the attending clinicians taking into consideration the etiology and severity of the disease, the patient's condition and age, the potency of each component and other factors.

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials with elastomeric stoppers, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Administration of a compound of the present invention in combination with additional therapeutic agents, may afford an efficacy advantage over the compounds and agents alone, and may do so while permitting the use of lower doses of each. A lower dosage minimizes the potential of side effects, thereby providing an increased margin of safety. The combination of a compound of the present invention with such additional therapeutic agents is preferably a synergistic combination. Synergy, as described for example by Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984), occurs when the therapeutic effect of the compound and agent when administered in combination is greater than the additive effect of either the compound or agent when administered alone. In general, a synergistic effect is most clearly demonstrated at levels that are (therapeutically) sub-optimal for either the compound of the present invention or

a known antiviral agent alone, but which are highly efficacious in combination. Synergy can be in terms of improved inhibitory response without substantial increases in toxicity over individual treatments alone, or some other beneficial effect of the combination compared with the individual components.

Procedures for evaluating the biological activity of compounds or compositions according to the invention are carried out as described herein or by the application or adaptation of procedures well known in the art as described in the literature. The compounds of the present invention, their methods or preparation and their biological activity will appear more clearly from the examination of the following examples which are presented as an illustration only and are not to be considered as limiting the invention in its scope. The following examples are but preferred methods of synthesizing the compounds of the invention, which may be prepared according to any method known to the organic chemist of ordinary skill. Other features of the invention will become apparent during the following descriptions of exemplary embodiments which are given for illustration of the invention and are not intended to be limiting thereof. Each of the patents, patent applications, and other cited references, are hereby incorporated herein by reference in their entirety as though set forth in full.

20 **Synthesis**

The compounds of the present invention can be prepared in a number of ways well known to one skilled in the art of organic synthesis. The compounds of the present invention can be synthesized using the methods described below, together with methods known in the art of synthetic organic chemistry, or variations thereon as appreciated by those skilled in the art. A particularly useful compendium of synthetic methods which may be applicable to the preparation of compounds of the present invention may be found in Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH: New York, 1989. Preferred methods include, but are not limited to, those described below. All references cited herein are hereby incorporated in their entirety herein by reference.

The novel compounds of this invention may be prepared using the reactions and techniques described in this section. The reactions are performed in

solvents appropriate to the reagents and materials employed and are suitable for the transformations being effected. Also, in the description of the synthetic methods described below, it is to be understood that all proposed reaction conditions, including choice of solvent, reaction atmosphere, reaction temperature, duration of the experiment and workup procedures, are chosen to be the conditions standard for that reaction, which should be readily recognized by one skilled in the art. It is understood by one skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on various portions of the molecule must be compatible with the reagents and reactions proposed. Such restrictions to the substituents which are compatible with the reaction conditions will be readily apparent to one skilled in the art and alternate methods must then be used. In addition, it may be necessary to introduce or remove protecting groups in order to carry certain substituents through the indicated reaction conditions. A compendium of protecting groups which may be useful, together with reaction conditions for introduction and removal may be found in Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition; Wiley: New York, 1991.

The starting materials and all reagents and intermediates for these synthetic routes are either commercially available or may be prepared by methods known to one skilled in the art of organic synthesis from commercially available materials.

The following methods describe different preparations of the compounds of the present invention. The methods are often general in nature and may be used to make variations of the inventive embodiments. Other variations would be apparent to those skilled in the art.

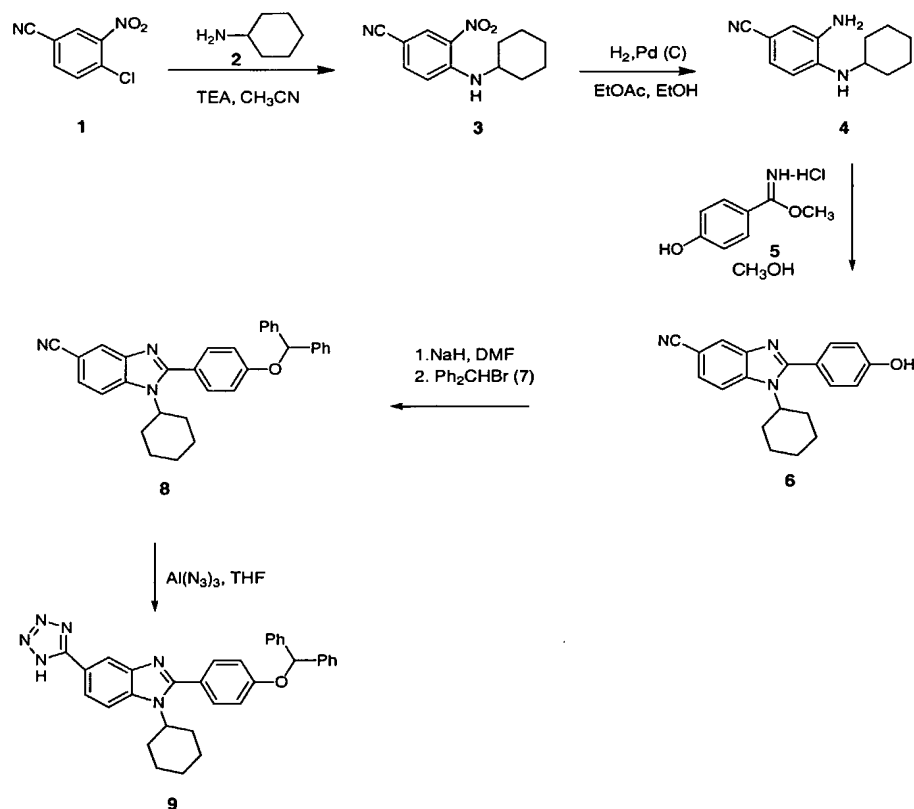
Method A describes a general method of preparing compounds of Formula I (Scheme 1). Amine **3** is produced by nucleophilic displacement of aryl chloride **1** by cyclohexylamine (**2**). Reduction of the nitro group of **3** produces amine **4** which is condensed with imidate **5** to provide benzimidazole **6**. The phenol of **6** can be alkylated with a variety of agents to form Formula I compounds. These agents include diphenylmethylbromide (**7**) which generates

- 23 -

nitrile **8**. Transformation of the nitrile moiety of **8** to a tetrazole yields **9**, an example of a Formula I compound.

Additionally, the nitrile of **8** may be converted to a 5-oxo-1,2,4-oxadiazole by reaction with hydroxylamine followed by reaction with methylchloroformate or carbonyldiimidazole. The nitrile may also be converted to a 2-oxo-1,2,3,5-oxathiadiazole by reaction with hydroxylamine followed by reaction with thionyl chloride and pyridine.

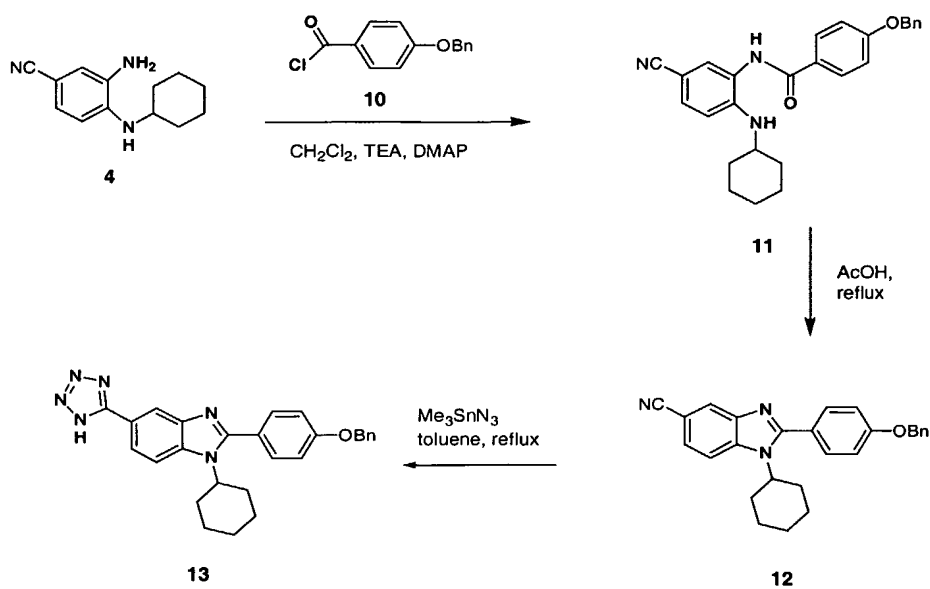
Scheme 1.



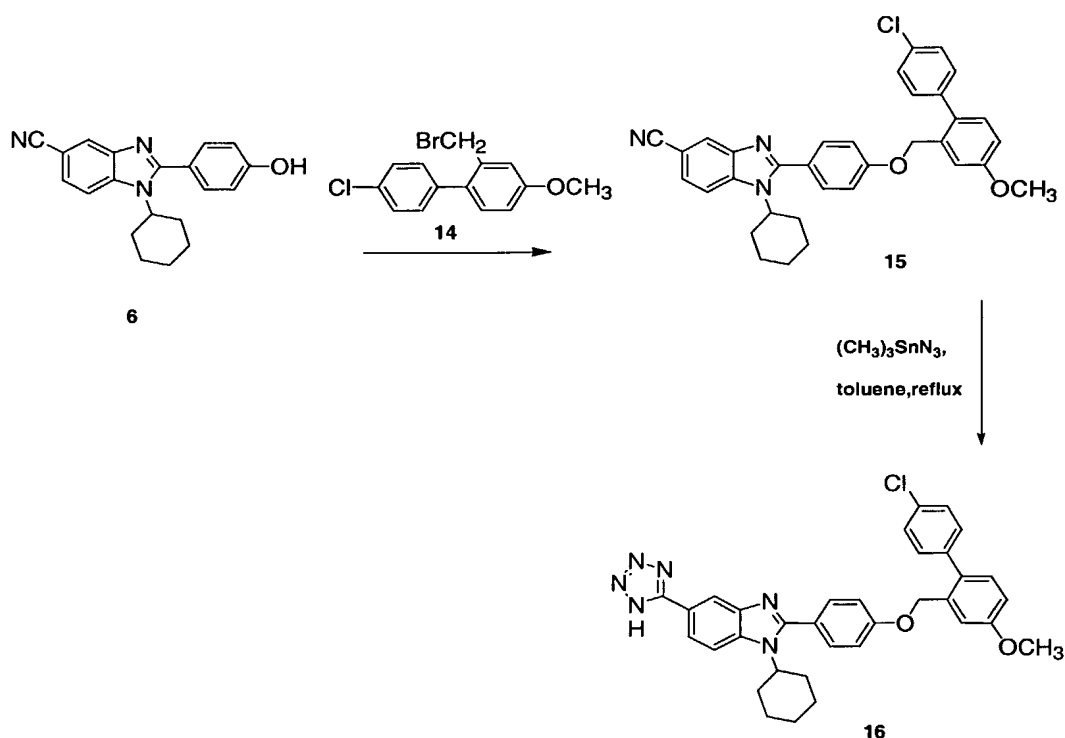
10

Method B provides an alternative method of preparing Formula I compounds (Scheme 2). Amine **4** can be condensed with a range of acid chlorides including **10** to form amides such as **11** which are cyclized to form benzimidazoles of which **12** is a representative example. Conversion of the nitrile moiety of **12** into a tetrazole provides compound **13**, which is an example of a Formula I compound.

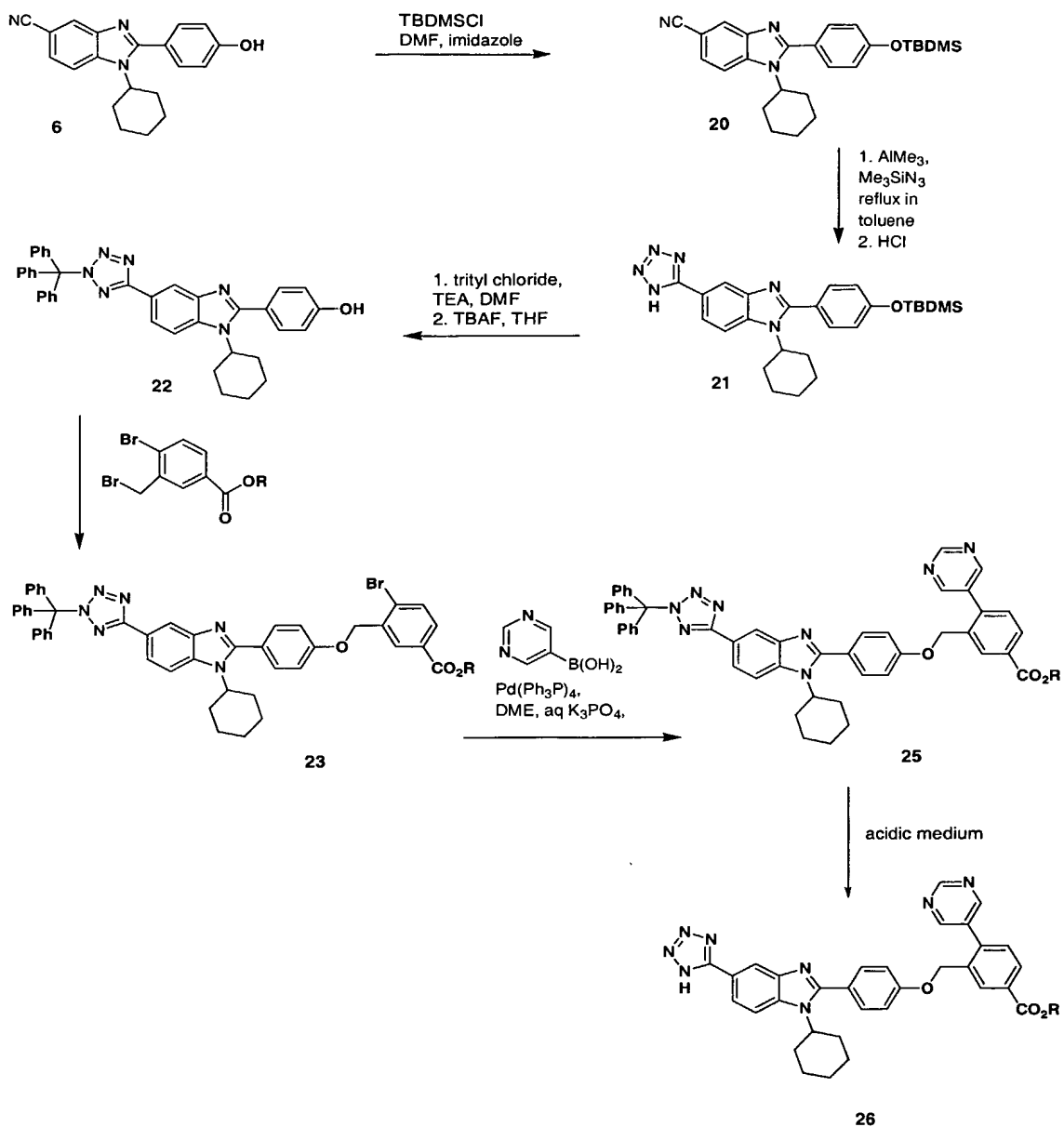
15

Scheme 2.

Method C describes an additional alkylative preparation of a Formula I compound. The alkylating agent **14** is prepared by coupling 4-chlorophenylboronic acid with 2-bromo-5-methoxytoluene which is in turn brominated on the tolyl methyl group. Many of the benzyl-type alkylating agents can be prepared by this route.

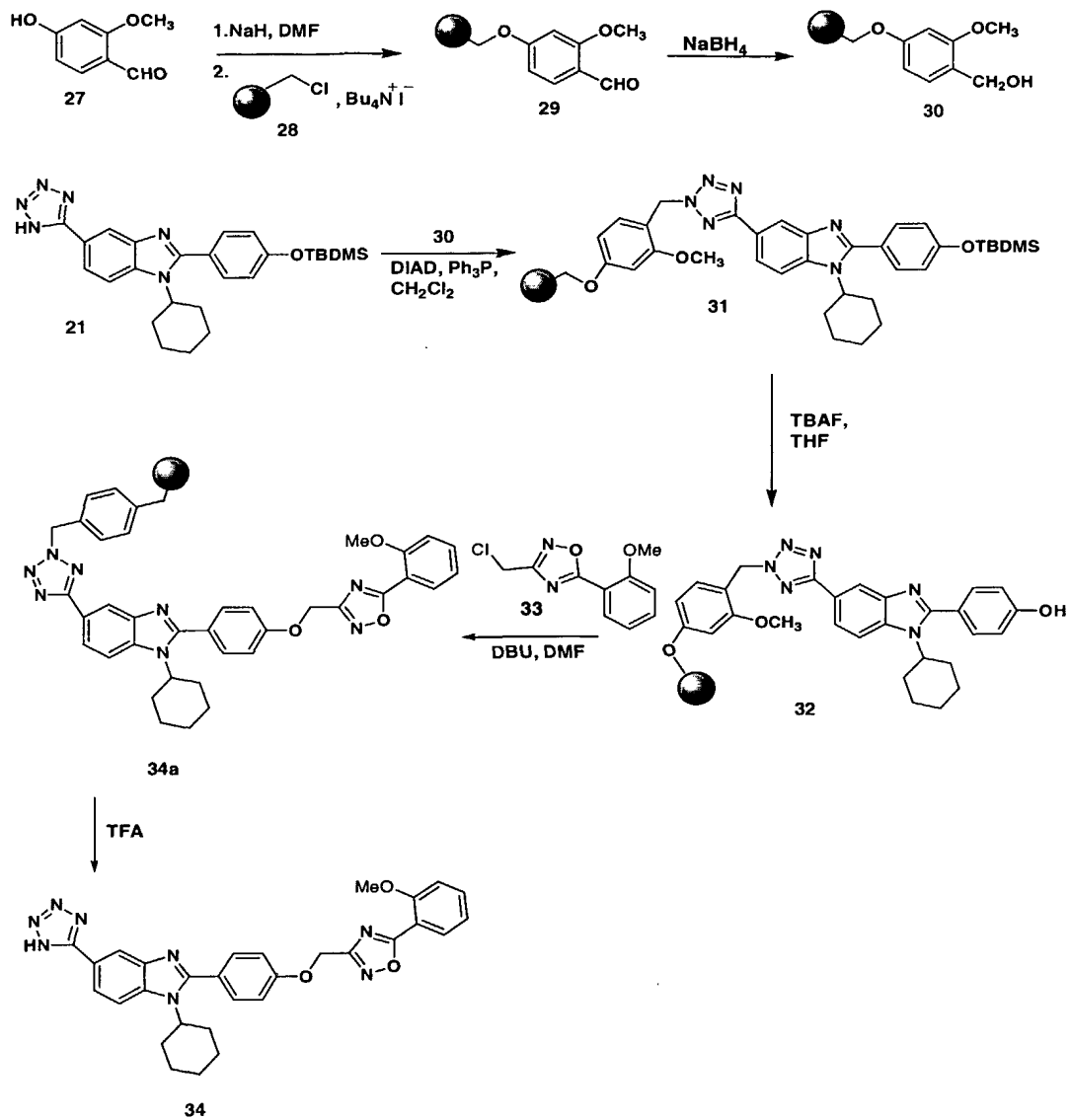
Scheme 3.

Method D provides an alternative route to Formula I compounds and describes the preparation of compounds where R^2 is $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{R}^4\text{R}^6$ and R^4 is Ar^2 or Ar^3 (Scheme 4). Phenol **6** is protected as the *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) ether **20**. The nitrile moiety of **20** is then converted to tetrazole **21** and the tetrazole protected with a trityl group. Subsequent removal of the TBDMS protecting group with tetrabutylammonium fluoride (TBAF) affords intermediate **22** which is alkylated with a 3-bromomethyl-4-bromo benzoate ester (with, for example, R = methyl or *tert*-butyl). Reasonable variations of this agent (for example with a triflate replacing the aryl bromide or substituting a close analog of the alkyl ester) would be known to those skilled in the art. The resulting intermediate **23** may be used as a coupling partner with various organometallic compounds to afford compounds similar to **25**. Trityl deprotection affords ester **26**. Hydrolysis of this ester provides acids also of Formula **26** ($\text{R} = \text{H}$). The esters and acids are examples of Formula I compounds.

Scheme 4.

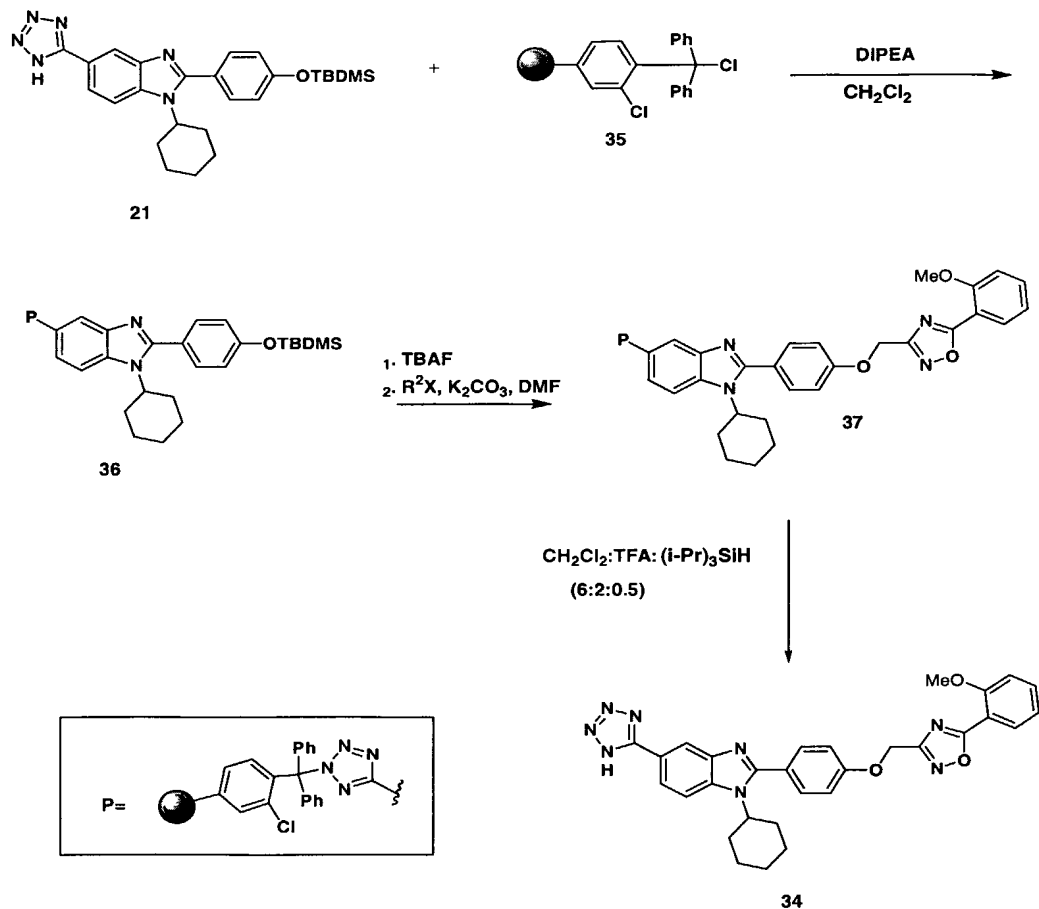
Method E describes the use of solid phase technology for the preparation
 5 of compounds of Formula I (Scheme 5). Phenol **27** is attached to a polymeric
 support, such as the Merrifield resin, and converted into an appropriate linker
 such as **30**. Intermediate tetrazole **21** is then tethered to this linker. Deprotection
 and alkylation as described previously provide compounds like **34a**. Cleavage
 from the resin affords compound **34**, which is an example of a Formula I
 10 compounds.

- 27 -

Scheme 5.

- 28 -

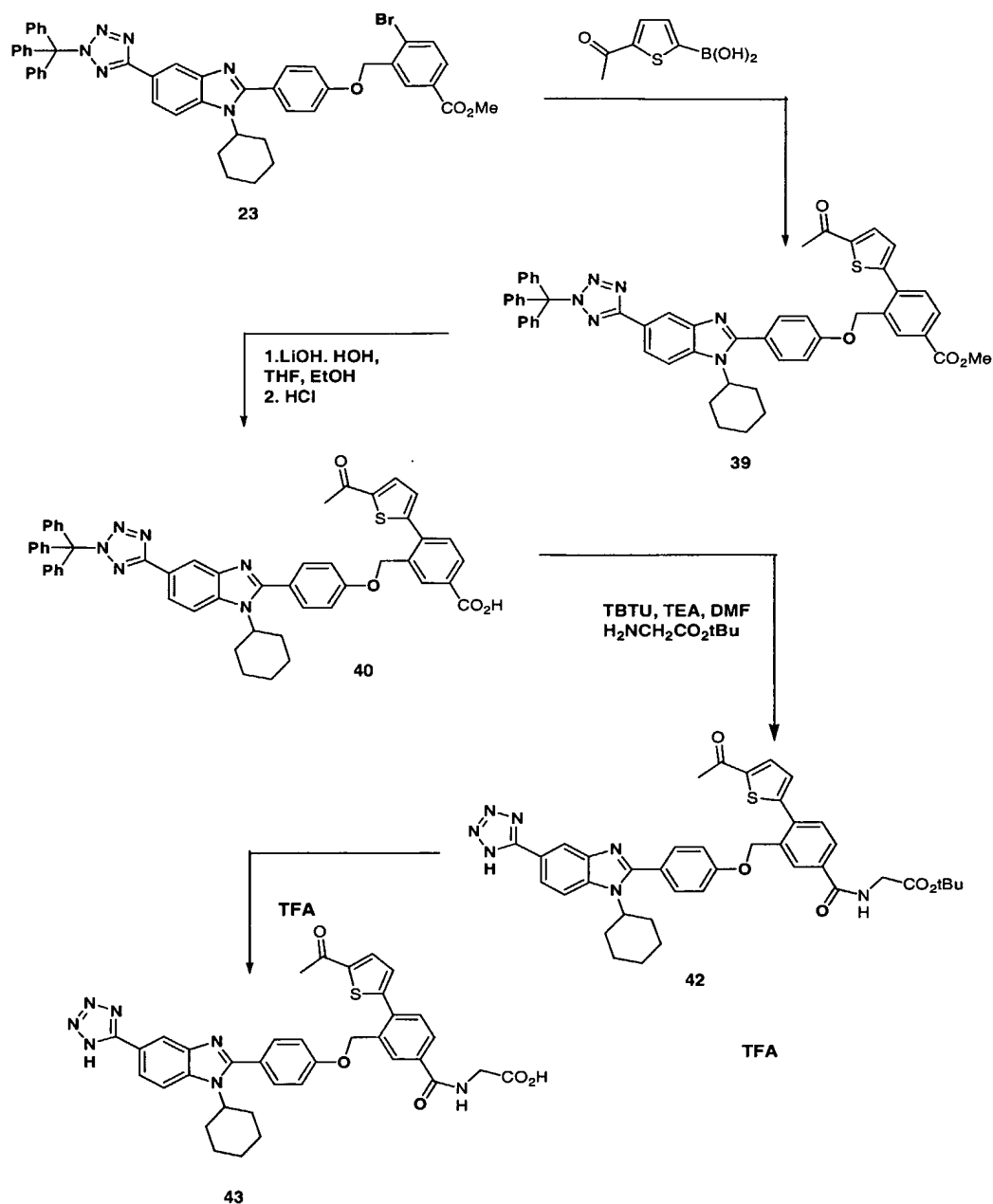
Method F provides an additional solid phase approach which utilizes chloro trityl resin **35** (scheme 6).

Scheme 6.

5

Method G provides for a preparation of Formula I compounds where R^6 is CONR^7R^8 (scheme 7). Tetrazole **23** can be coupled with a variety of organometallic compounds to afford compounds like **39**. Hydrolysis of the methyl ester of **39** gives carboxylic acid **40**. The carboxylic acid moiety is transformed to an amide using amines of Formula HNR^7R^8 . In this scheme the amine is an alkyl ester of glycine, which is then hydrolyzed. The protecting group of **42** is then removed to provide compound **43**. The esters, acids, and amides are examples of Formula I compounds.

15

Scheme 7.

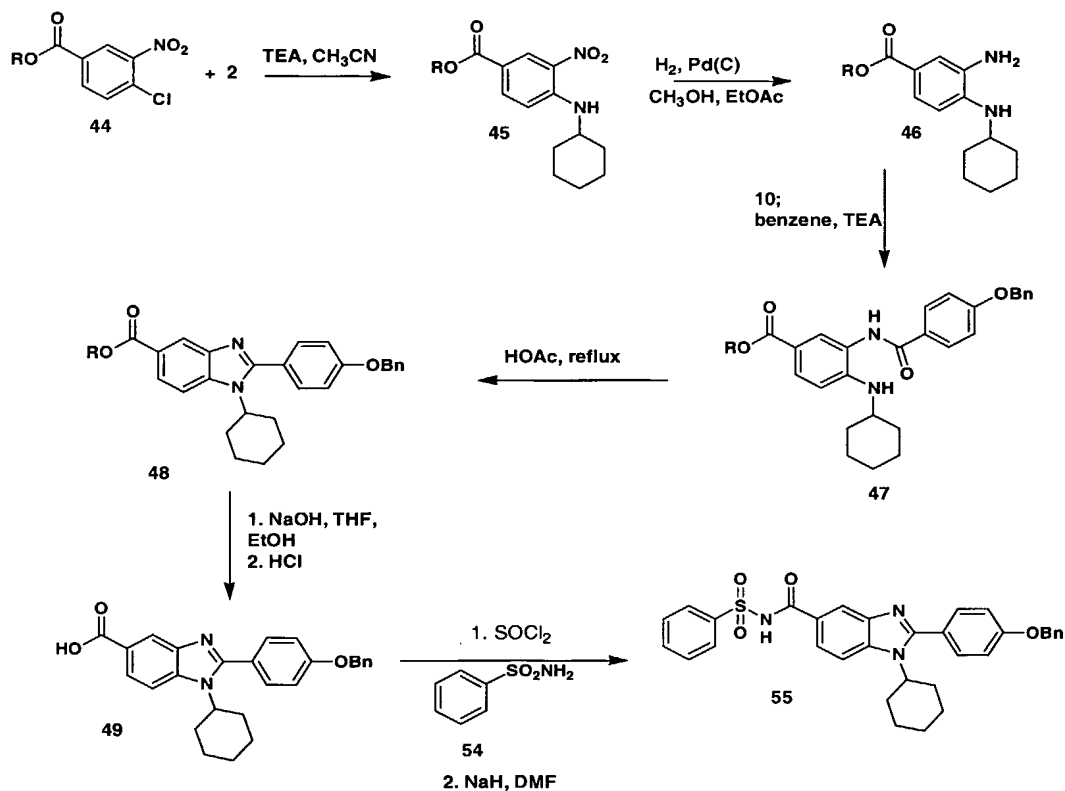
Method H provides a preparation of various R¹ substituents (scheme 8).

- 5 Compounds of Formula **48** may be made in an analogous fashion to those of Formula **8** or **12**. By judicious choice of the ester moiety of **48**, ester hydrolysis may be carried out under basic (R is methyl), acidic (R is t-butyl), or neutral (R is benzyl) conditions to provide compounds like **49**. Acid **49** may be coupled with a sulfonamide via the acid chloride to provide compounds like **55**. In a similar

- 30 -

manner, other acylsulfonamides provide additional examples of Formula I compounds.

Scheme 8.

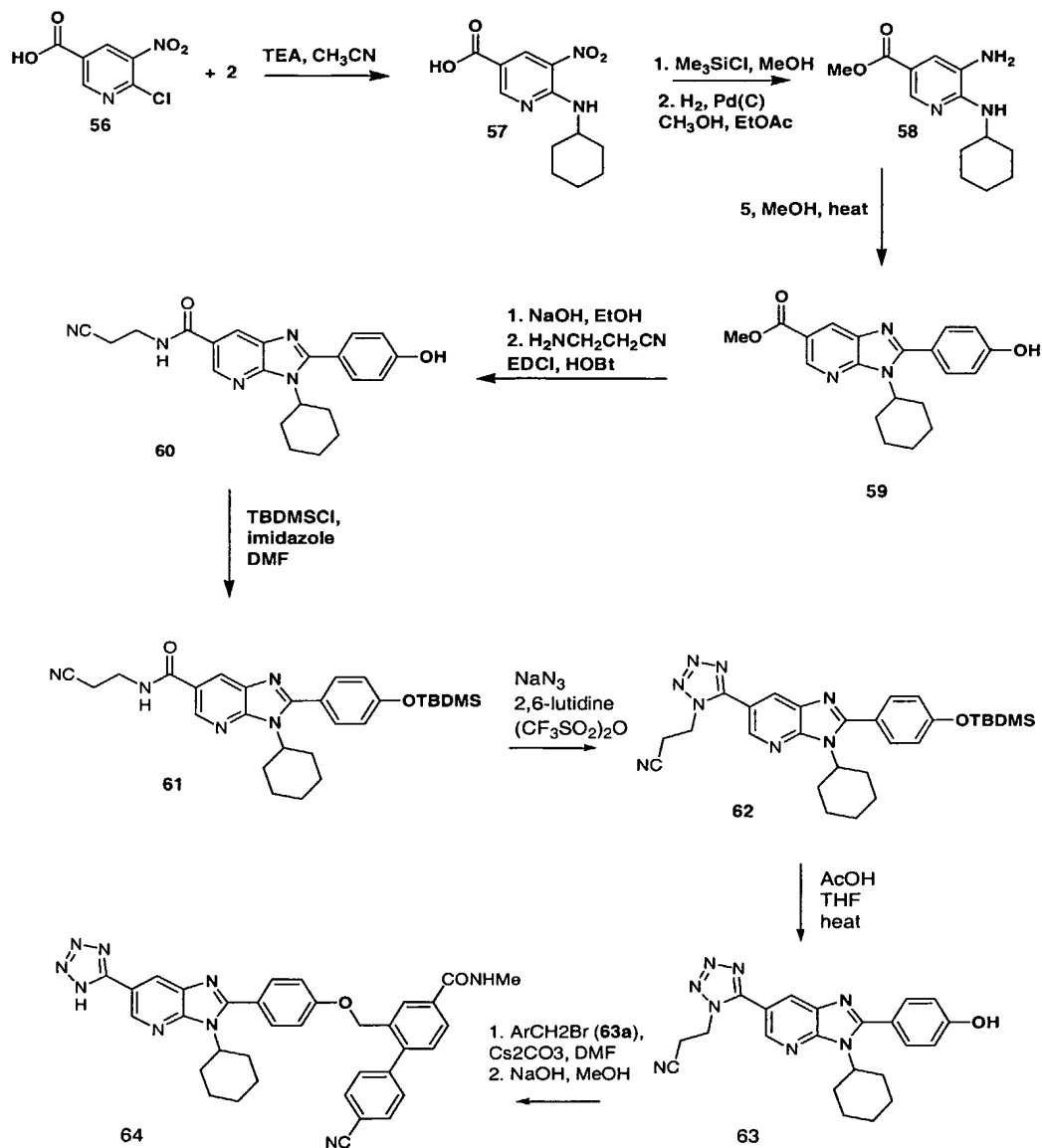


5

Method I provides methods for making compounds where Q is N (scheme 9). Where appropriate, these methods may be used in the previous procedures to prepare other examples of formula I compounds.

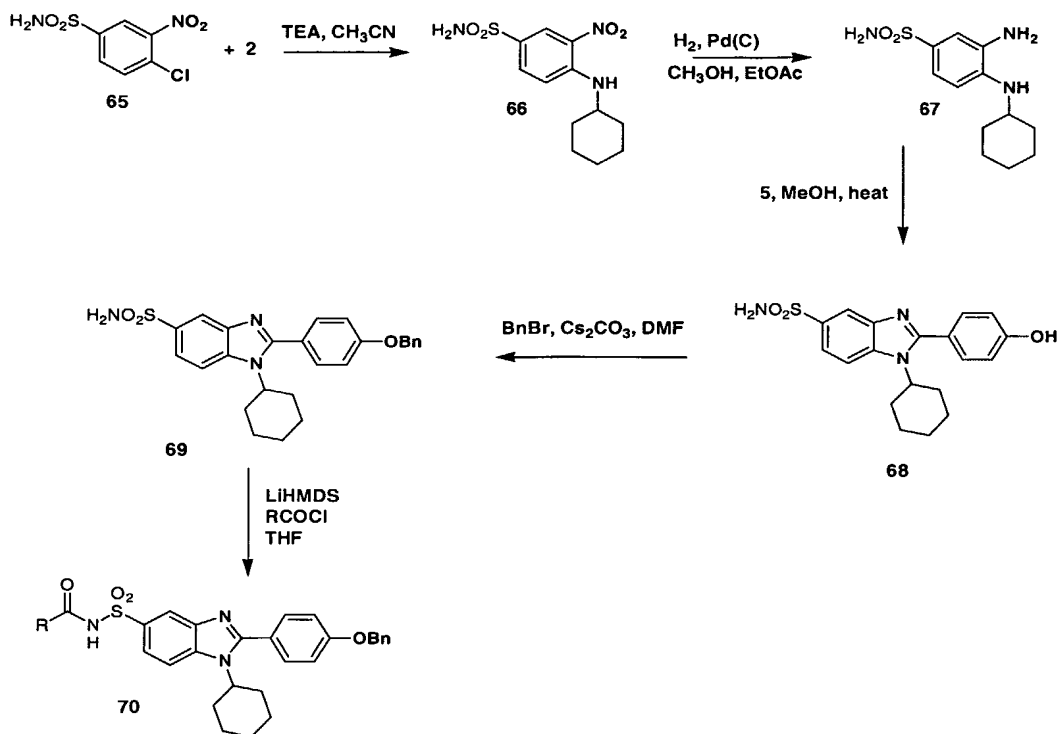
10

- 31 -

Scheme 9.

Method J provides a method for preparing Formula I compounds where
 5 R^1 is a RCONHSO_2^- moiety (Scheme 10).

The preparation of the primary sulfonamide **69** follows the previous methods. Acylation of the sulfonamide can be accomplished by treating the anion of the sulfonamide with an appropriate acylating agent.

Scheme 10.**DESCRIPTION OF THE SPECIFIC EMBODIMENTS**

- Abbreviations used in the examples are defined as follows: "1 x" for once, "2 x" for twice, "3 x" for thrice, "rt" for room temperature, "eq" for equivalent or equivalents, "g" for gram or grams, "mg" for milligram or milligrams, "mL" for milliliter or milliliters, "M" for molar, N for normal, "mmol" for millimole or millimoles, "min" for minute or minutes, "h" for hour or hours, "MS" for mass spectrometry, "ESI" for electrospray ionization, "NMR" for nuclear magnetic resonance spectroscopy, "¹H" for proton, "δ" for delta, "s" for singlet, "d" for doublet, "t" for triplet, "q" for quartet, "m" for multiplet, "br" for broad, "Hz" for hertz, "HPLC" for high pressure liquid chromatography, "ELSD" for evaporative light scattering detector, "tlc" for thin layer chromatography, "v/v" for volume to volume ratio, "atm" for atmosphere, "psi" for pounds per square inch, "α", "β", "R", and "S" are stereochemical designations familiar to one skilled in the art. DMF is N,N-dimethylformamide, THF is tetrahydrofuran. Temperatures are expressed in degrees Celsius.

The majority of the final compounds were purified by reverse phase chromatography using a preparative C-18 column employing gradients of methanol – water containing 0.1% of trifluoroacetic acid (TFA), and using a Shimadzu High Performance Liquid Preparative Chromatographic System
5 employing an XTERRA 3.0 x 50 mm S7 column at 5 mL/min flow rate with a 2 min gradient. The final compounds were usually isolated and submitted for biological evaluations as their acid addition salts with trifluoroacetic acid. Molecular weights and purities were usually determined using a Shimadzu LCMS. NMR spectra were usually obtained on either a Bruker 500 or 300 MHz
10 instrument.

INTERMEDIATE 3

4-(Cyclohexylamino)-3-nitrobenzonitrile (3).

A solution of 4-chloro-3-nitrobenzonitrile (5.28 g, 28.9 mmol),
15 cyclohexylamine (5.0 mL, 43.7 mmol), and triethylamine (6.0 mL, 43.0 mmol) in acetonitrile (75 mL) was stirred at 50 °C for 15 h. The reaction mixture was cooled to rt and then poured into 100 mL ice water. The solid precipitate was filtered, washed with water, and dried to afford compound 3 as a yellow solid (6.42 g, 90%). ESI-MS *m/e* 246.3 (M+1).

20

INTERMEDIATE 4

3-Amino-4-(cyclohexylamino)benzonitrile (4).

A solution of compound 3 (1.23 g, 5.01 mmol) in ethyl acetate (30 mL) and methanol (10 mL) was hydrogenated over 10% palladium on carbon (0.11 g)
25 at 20 psi for 1 h. The reaction mixture was filtered and concentrated on a rotary evaporator to give compound 4 (1.07 g, 99%) as a red-brown solid. ESI-MS *m/e* 216.3 (M+1).

INTERMEDIATE 6

2-[4-Hydroxyphenyl]-1-cyclohexyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (6)

30 A solution of ethyl 4-hydroxybenzimidate hydrochloride (5, 1.26g, 6.7mmol) and compound 4 (1.5 g, 5.0 mmol) in methanol (10 mL) was refluxed

overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt, filtered, and washed with methanol to afford **6** as a pinkish brown solid (1.26 g, 68%). ESI-MS *m/e* 372.1 (M+1).

5

INTERMEDIATE 8**2-[4-(Diphenylmethoxy)phenyl]-1-cyclohexyl-
1H-benzimidazole -5-carbonitrile (8)**

A 60% dispersion of sodium hydride in mineral oil (50 mg, 1.25 mmol) was added in a single portion to a stirred mixture of compound **6** in DMF (3.5 mL). When the rapid evolution of hydrogen had ceased, the mixture was cooled in an ice-water bath. Diphenylmethyl bromide (297 mg, 1.2 mmol) was added. The mixture was stirred at an oil bath temperature of 55 °C for 30 min. The mixture was cooled and poured into cold water to precipitate a solid. The solid was dried and crystallized from ethyl acetate-hexanes to afford **8** as off white needles. ESI-MS *m/e* 484 (M+1).

15

EXAMPLE 1**2-[4-(Diphenylmethoxy)phenyl]-1-cyclohexyl-5-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-
benzimidazole (9)**

Aluminum trichloride (33 mg, 0.247 mmol) was added to ice cold THF (4 mL). Sodium azide (48 mg, 0.744 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under reflux for 30 min to complete the formation of the aluminum azide. Compound **8** (100 mg, 0.206 mmol) was added and the mixture stirred under reflux for 18 h. The reaction mixture was poured into ice cold dilute HCl to precipitate a solid. The solid was dissolved in DMF (2 mL) and the solution applied to a Shimadzu Prep HPLC. The product containing fractions were combined. Removal of the methanol resulted in the precipitation of **9** as a colorless solid (22.3 mg, 20.6% yield). ESI-MS *m/e* 527 (M=1). ¹H NMR (DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J=8.6Hz), 8.0 (1H, d, J=7.41Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.55 (d, 4H, J=7.2Hz), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.34-7.26 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.43-1.21 (m, 3H).

25

30

INTERMEDIATE 10**4-(Benzyloxy)benzoyl Chloride (10)**

A solution of 4-benzyloxybenzoic acid (2.50 g, 11.0 mmol) and thionyl chloride (1.2 mL, 16 mmol) in benzene (35 mL) was refluxed for 3 h under an argon atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt and concentrated on a rotary evaporator. The residue was re-evaporated with benzene (2x) to afford the acid chloride as a white solid.

INTERMEDIATE 11**4-(Benzyloxy)-N-[5-cyano-2-(cyclohexylamino)phenyl]benzamide (11)**

A solution of the acid chloride of 4-benzyloxybenzoic acid (2.56 g, 10.4 mmol) in dichloromethane (30 mL) and dimethylformamide (5 mL) was added dropwise to a solution of compound **4** (2.23 g, 10.4 mmol) and triethylamine (2.4 mL, 17.2 mmol) in dichloromethane (15 mL). After 1.5 h, 4-dimethylaminopyridine (0.12 g) was added. The reaction was stirred at rt for 18 h and then heated to 45 °C for 4 h. The reaction was cooled to rt and then extracted with 1 N KHSO₄ (1x) and brine (1x). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by column chromatography (silica gel, 10-20% ethyl acetate/hexanes (v/v)) to afford compound **11** as a slightly purple solid (2.08 g, 47%). ESI-MS *m/e* 426.3 (M+1).

INTERMEDIATE 12**2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile (12)**

A solution of compound **11** (2.08 g, 4.89 mmol) in acetic acid (15 mL) was refluxed for 4.5 h. The reaction mixture was cooled to rt and concentrated on a rotary evaporator. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated NaHCO₃ (2x) and water (1x). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated on a rotary evaporator. The residue was recrystallized from hexane/ethyl acetate to give compound **12** as a tan solid (1.8 g, 90%). ESI-MS *m/e* 408.3 (M+1).

EXAMPLE 2**2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-
1*H*-benzimidazole (13)**

A suspension of compound **12** (0.041 g, 0.10 mmol) and trimethyltin
5 azide (0.023 g, 0.11 mmol) in toluene (2 mL) was refluxed for 15 h. The reaction
mixture was allowed to stand at rt for 48 h. The resulting suspension was filtered
and washed with toluene (2x). The solid was treated with hydrogen chloride (4 M
in dioxane, several mL) for 4 h at rt. The reaction mixture was concentrated on a
rotary evaporator. The residue was purified by reverse phase HPLC (C18 column,
10 water/acetonitrile gradient containing 0.05% trifluoroacetic acid) to afford **13** as a
white solid (0.009 g, 20%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.22 (br s, 1H), 8.05 (br m, 1H),
7.82 (br m, 3H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.30 (br m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.53 (br m,
1H), 2.27 (br m, 4H), 2.06 (br m, 2H), 1.84 (br m, 1H), 1.40 (br m, 3H); ESI-MS
m/e 451.3 (M+1); HPLC purity (ELSD) >95%.

15

INTERMEDIATE 14**4'-Chloro-2-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl ether
(2 Steps)**

(Step 1) A solution of 4-bromo-3-methylanisole (6.48 g, 32.2 mmol), 4-
20 chlorophenyl-boronic acid (6.02 g, 38.5 mmol), tri-*o*-tolyl phosphine (0.98 g, 3.2
mmol), and NaHCO₃ (11.0 g, 130.9 mmol) in ethylene glycol dimethyl ether (100
mL) and water (33 mL) was degassed with a stream of nitrogen for 20 min.
Palladium (II) acetate (0.361 g, 1.6 mmol) was added under a nitrogen
atmosphere. The reaction mixture was heated at 90 °C for 2 h. The mixture was
25 cooled to rt, and the organic layer was washed with water (1x), brine (1x), dried
(MgSO₄) and concentrated on a rotary evaporator. The residue was suspended in
hexane and filtered. The filtrate was concentrated and purified by column
chromatography (silica gel, eluting with hexanes, followed by 10% ethyl
acetate/hexane (v/v) to give the product as a clear oil (5.2 g, 70%). ESI-MS *m/e*
30 233.1 (M+1).

- 37 -

2-(Bromomethyl)-4'-chloro-4-methoxy-1,1'-biphenyl (14)

(Step 2) A solution of the previous product (5.2 g, 22.3 mmol), *N*-bromosuccinimide (4.12 g, 23.1 mmol), AIBN (0.183 g, 1.11 mmol) in carbon tetrachloride (100 mL) was refluxed for 1 h. The mixture was cooled to rt, filtered
5 through a silica plug and concentrated on a rotary evaporator. The residue was dissolved in hexane and cooled in an ice bath. The white crystals were filtered to give **14** (3.6 g, 52%). ESI-MS *m/e* 311.1 (M+1).

INTERMEDIATE 15

10 **2-{4-[(4'-Chloro-4-methoxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methoxy]phenyl}-1-cyclohexyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile (15)**

A suspension of compound **6** (0.330 g, 1.04 mmol) in DMF (2.4 mL) and cesium carbonate (339 mg, 1.04 mmol) was heated at 40 °C until almost clear. Compound **14** (356 mg, 1.14 mmol) was added in portions. The reaction mixture
15 was stirred at rt for 18 h. The mixture was concentrated on a rotary evaporator. The residue was washed with water and collected by filtration. This material was purified by column chromatography (silica gel, 50% to 100% hexane/ethyl acetate (v/v) to give compound **15** (0.55 g, 100% yield). ESI-MS *m/e* 548 (M=1).

20 **EXAMPLE 3**

2-{4-[(4'-Chloro-4-methoxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methoxy]phenyl}-1-cyclohexyl-5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-1*H*-benzimidazole (16)

Compound **15** (0.110 g, 0.20 mmol) was converted to compound **16** (0.012 g, 10%) by the same method used in example 2. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18
25 (br s, 1H), 7.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.36-7.18 (m, 7H), 7.11 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 6.92 (dd, 1H, *J* = 2.9, 8.5 Hz), 6.81 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 4.85 (s, 2H), 4.25 (br m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.28 (br m, 4H), 2.05 (br m, 2H), 1.80 (br m, 1H), 1.35 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 591.2 (M+1); HPLC purity (UV) >95%.

30

INTERMEDIATE 20**2-[4-(*tert*-Butyldimethylsilyoxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile (20)**

Imidazole (2.72 g, 0.040 mol) and *tert*-butyldimethylchloro silane (2.89 g, 192 mmol) were added to a stirred solution of compound **6** (5.1 g, 16 mmol) in DMF (10 mL). Stirring was continued for 15 h at 100 °C. Upon cooling **20** crystallized. The crystals were collected and washed with ethyl acetate followed by water. The yield of **20** (after drying) was 4.70 g (62%).

INTERMEDIATE (21)**2-[4-(*tert*-Butyldimethylsilyoxy)phenyl]-1-cyclohexyl-5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-1*H*-benzimidazole (21)**

Trimethylaluminum (20 mL of a 2.0 M solution in toluene, 0.040 mol) was added to a dry flask. Azidotrimethylsilane (5.3 mL, 0.040 mol) and compound **20** were added. The solution was stirred for 18 h at an oil bath temperature of 95 °C. The solution was cooled and poured into a mixture of ethyl acetate and ice. The mixture was carefully acidified with dilute hydrochloric acid (caution-done in hood, hydrazoic acid liberated) to precipitate compound **21**. The compound was crystallized from ethyl acetate – hexanes to afford **21** as a pinkish solid (4.13 g, 87%).

INTERMEDIATE 22**2-[4-Hydroxyphenyl]-1-cyclohexyl-5-[2-(trityl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-1*H*-benzimidazole (22)**

Trityl chloride (4.57 g, 0.0164 mol) and N,N-diisopropylethylamine (2.42 g, 0.0187 mol) were added to a stirred mixture of compound **21** (7.4 g, 0.0156 mol) in DMF (36 mL). The mixture was stirred for 18 h at an oil bath temperature of 70 °C. The mixture was cooled and poured into a mixture of ethyl acetate and water to precipitate the fully protected benzimidazole, 2-[4-(*tert*-butyldimethylsilyoxy)phenyl]-1-cyclohexyl-5-[2-(trityl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-1*H*-benzimidazole. The solid was collected, washed with cold water and dried to

afford the protected benzimidazole as a colorless solid (9.1 g, 81% yield). ESI-MS m/e 717 (M+1). HPLC purity (uv) 94%.

An additional 770 mg was obtained from the ethyl acetate layer after concentration on a rotary evaporator.

5 A 1M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (34 mL, 0.034 mol) was added in one portion to stirred mixture of the fully protected benzimidazole (9.8 g, 0.0137 mol) in THF (100 mL). The mixture was stirred at rt for 40 min when acetic acid (2.0 mL) was added. Stirring was continued for an additional 5 min. The mixture was poured into ethyl acetate-water. The organic
10 layer was washed (water, dilute sodium bicarbonate, and brine) and partially concentrated on a rotary evaporator. Diethyl ether was added to the resulting slurry to fully precipitate **22** as a pinkish solid (8.2 g, 100% yield). ESI-MS M/e 603 (M+1).

15 **Methyl 4-bromo-3-(bromomethyl)benzoate**

A stirred mixture of methyl 4-bromo-3-methylbenzoate (25.0 g, 0.109 mol) in carbon tetrachloride (250 mL) was warmed to near boiling when N-bromosuccinimide 21.4 g, 0.12 mol) and 2,2'-azobisisobutyronitrile (250 mg) were added. The mixture was stirred under reflux for 18 h, during which time it
20 was irradiated with a 200W light bulb. The mixture was cooled and filtered to remove the succinimide. Partial concentration on a rotating evaporator resulted in crystallization of the methyl ester (18.4 g, 73.7% yield). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.81(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.64 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.61 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

25 ***tert*-Butyl 4-bromo-3-(bromomethyl)benzoate**

A suspension of 4-bromo-3-methylbenzoic acid (10g, 46.5 mmol) was heated to 80 °C and *N,N*-dimethylformamide di-*tert*-butyl acetal (44.6 mL, 186.0 mmol) was added dropwise over 30 minutes under a nitrogen atmosphere; stirring was continued at this temperature for 1.5 h. The reaction mixture was allowed to
30 cool and then washed with water (1x), saturated NaHCO_3 (1x), and brine (1x). The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford *tert*-Butyl 4-

- 40 -

bromo-3-methylbenzoate (as an off-white oil (8.8 g, 70%). ESI-MS m/e 311.9 ($M+CH_3CN+1$).

A stirred mixture of *tert*-butyl 4-bromo-3-methylbenzoate (25.0 g, 0.116 mol) in carbon tetrachloride (250 mL) was heated to near boiling when N-
5 bromosuccinimide (18.34 g, 0.103 mol) and 2,2'-azobisisobutyronitrile (358 mg) were added. The mixture was stirred under reflux for 18 h. The succinimide was removed by filtration and the filtrate concentrated on a rotary evaporator. The residue was chromatographed on silicic acid (300 g), using the flash technique and eluting with hexanes to afford the product as a pale yellow oil (25.4 g, 77%
10 yield) which eventually crystallized. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J=8Hz$), 7.61 (d, 1H, $J=8Hz$), 7.25 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.599 (s, 9H).

INTERMEDIATE 23

(R = methyl)

15 **Methyl 4-Bromo-3-[[4-[1-cyclohexyl-5-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]1-
H-benzimidazol-2-yl]phenoxy]methyl]benzoate**

A mixture of compound **22** (400 mg, 0.68 mmol) and potassium carbonate (282 mg, 2.04 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at rt for 10 min. Methyl 4-bromo-3-(bromomethyl)benzoate (230 mg, 0.75 mmol) was added and stirring
20 was continued for 18 h at 80 °C. The mixture was poured into ethyl acetate-water. The aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed (water, brine) and dried over sodium sulfate. The solution was concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by flash chromatography on silicic acid and eluting with hexanes-ethyl acetate to afford
25 **23** (R = methyl) as a colorless oil (400 mg, 71% yield) which eventually crystallized. ESI-MS m/e 83 ($M+1$). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, $J=8Hz$), 7.86 (d, 1H, $J=8Hz$), 7.68 (d, 2H, $J=8.5Hz$), 7.61 (d, 2H, $J=8.5Hz$), 7.33 (m, 10H), 7.18 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.34 (m, 3H).

INTERMEDIATE 23**(R = tert-butyl)****4-Bromo-3-[[4-[1-cyclohexyl-5-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]phenoxy]methyl]-benzoic acid 1,1-dimethylethyl ester (23)**

5

A mixture of compound **22** (2.04 g, 3.88 mmol) and cesium carbonate (1.38 g, 4.23 mmol) in DMF (20 mL) was stirred at rt for 10 min. *tert*-Butyl 4-bromo-3-(bromomethyl)benzoate (1.24 g, 3.55 mmol) was added and stirring continued for 18 h at rt. The mixture was poured into ethyl acetate-cold water.

10 The organic layer was washed (water, brine), dried (MgSO₄), and concentrated on a rotary evaporator. The residue was crystallized from ethyl acetate-hexanes to afford **23** (R = *tert*-butyl) (2.3 g, 78% yield). ESI-MS *m/e* 872 (M+1).

INTERMEDIATE 25

15

3-[[4-[1-Cyclohexyl-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]phenoxy]methyl]-4-(5-pyrimidinyl)-benzoic acid 1,1-dimethylethyl ester (25)

A solution of compound **23** (215 mg, 0.25 mmol) and pyrimidine-5-boronic acid (**24**, 37 mg, 0.29 mmol) in dimethoxyethane (3.5 mL) was degassed at rt with a stream of nitrogen. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (29 mg, 0.025 mmol) was added, followed by a degassed solution of potassium phosphate (315 mg, 1.48 mmol) in water (0.22 mL). The contents of the sealed vial were shaken at 90 °C for 18 h on an Innova platform shaker mounted with a Thermolyne Dri-Bath heater. The vial was cooled and the contents poured into a mixture of methylene chloride and water. The organic layer was washed 2X with water followed by brine. The organic layer was dried over sodium sulfate and crude **25** isolated as a froth after concentration on a rotating evaporator.

25

EXAMPLE 4**3-[[4-[1-Cyclohexyl-5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]phenoxy]methyl]-4-(5-pyrimidinyl)benzoic acid (26, R=H)**

A solution of 4N hydrochloric acid in dioxane (1.5 mL) was added to a
5 vial containing crude **25** (40 mg). The mixture was sonicated for 2 h. Dilution
with diethyl ether precipitated crude **26** (30 mg) which was collected, washed
with ether and dried. A solution of **26** in DMF was purified by preparative HPLC
to afford **26** as an acid addition salt with trifluoroacetic acid (1.9 mg, 6.6% yield).
ESI-MS *m/e* 573 (M+1). Purity 98%(uv) by HPLC

10

INTERMEDIATE 29**Resin bound 4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyde (29)**

A solution of 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde (45.6 g, 0.30 mol) in
DMF (70 mL) was added dropwise to a cooled ice/water bath and stirred mixture
15 of 95% sodium hydride (7.58 g, 0.03 mol) in DMF (200 mL). After the vigorous
evolution of hydrogen had subsided, a catalytic amount (60 mg) of
tetrabutylammonium iodide was added followed by Merrifield resin (60 g of 100-
200 mesh containing 1.25 mmol/g). The cooling bath was removed and stirring
continued at an oil bath temperature of 65 °C for 15 min when the reaction
20 mixture set solid. It was diluted with additional DMF (250 mL) and stirring
continued for an additional 20 h. The mixture was cooled and the solid collected
and washed sequentially with DMF (2x100 mL), water(3x150 mL),
DMF:water(1:1, 2x100 mL), DMF(2x100 mL), methanol (3x100 mL), methylene
chloride (2x100 mL), and methanol (3x100 mL). The bound aldehyde was dried
25 over phosphorous pentoxide for 24 hr at 0.1 mm to afford 68.5 g of **29** (100%
yield) with a loading of about 1.24 mmol/g.

INTERMEDIATE 30**Resin bound 4-Hydroxy-2-methoxybenzyl alcohol (30)**

30 Sodium borohydride (10.0 g, 0.26 mol) was added to a mixture of
compound **29** (35 g, 0.044 mol) in 250 mL of a 1:1 mixture of THF and 95%
ethyl alcohol. The mixture was shaken for 18 h at rt. The resin was washed

sequentially with DMF (100 mL), water (100 mL), DMF (100 mL), methanol (100 mL), and methylene chloride (100 mL). This latter washing sequence was repeated (3X). The resin was dried *in vacuo* to afford **30** as a colorless solid (33.9 g), with an approximate loading of 1.25 mmol/g. An IR spectrum of **30** was negative for an aldehyde carbonyl peak.

INTERMEDIATE 31

Resin bound 2-[4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-5-(2*H*-tetrazol-5-yl)-1*H*-benzimidazole (**31**)

Compound **21** (4.13 g, 8.7 mmol), diisopropylazodicarboxylate (2.07 mL, 10.5 mmol) and triphenylphosphine (2.75 g, 10.5 mmol) were added to a suspension of resin **30** (2.8 g, 3.5 mmol) in a 1:1 mixture of THF and methylene chloride (50 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to reach rt, and was shaken for 18 h and filtered. The resin was washed successively with DMF (2x50 mL), 1:1 DMF-water (50 mL), DMF (2x50 mL), methanol (3x50 mL), and methylene chloride (3x50 mL). The resin was dried *in vacuo* to afford 2.65 g of **31**.

INTERMEDIATE 32

Resin bound 2-[4-hydroxyphenyl]-1-cyclohexyl-5-(2*H*-tetrazol-5-yl)-1*H*-benzimidazole (**32**)

Compound **31** (2.65 g, 3.3 mmol) was added to tetrabutylammonium fluoride (17.5 mL of a 1.0 N solution in THF, 17.5 mmol) at rt. The suspension was shaken for 66 h and was filtered. The resin was washed and dried as described in the preceding experiment to afford resin bound 2-[4-hydroxyphenyl]-1-cyclohexyl-5-(2*H*-tetrazol-5-yl)-1*H*-benzimidazole (2.5 g).

EXAMPLE 5

1-Cyclohexyl-2-[4-[5-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy]phenyl]-5-[1*H*-tetrazol-5-yl]-1*H*-benzimidazole (**34**)

Compound **32** (50 mg, 0.06 mmol) 3-chloromethyl-5-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazole (67 mg, 0.30 mmol), and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, 46 mg, 0.3 mmol) were added to DMF (1.0 mL) in a fritted vial. The vial

- 44 -

was shaken at rt for 18 h in a Bodan MiniBlock™ II reactor. The resin was filtered and washed successively with DMF (1 mL), water (1 mL), DMF (2x1 mL), methyl alcohol (3x1 mL), and methylene chloride (3x1 mL). The vial was recharged with 1mL of TFA:methylene chloride (95:5) and was shaken for 18 h at rt. The contents of the vial were filtered and the filtrate concentrated to dryness using a Speed Vac® Plus. The residue was dissolved in DMF and the solution purified by preparative HPLC to afford **34** as a salt with TFA (0.7 mg, 1.8% yield).

10

INTERMEDIATE 36**Resin bound 2-[4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-1*H*-benzimidazole (36)**

The chlorotrityl resin (2.5 g of 200-400 mesh containing 1.14 mmol/g) was added to dry methylene chloride(25 mL) in a resin flask and under argon. Diisopropylethylamine (1.47 g, 0.0115 mol) and compound **21** (5.41 g, 0.0114 mol) were added. The mixture was shaken for 4 h. The resin was collected and successively washed with methylene chloride (3x50 mL), methanol (2x50 mL), and methylene chloride (2x50 mL). The resin was collected and dried to afford **36** (4.8 g).

20

INTERMEDIATE 37**Resin bound 1-Cyclohexyl-2-[4-[5-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy]phenyl]-5-[2*H*-tetrazol-5yl]-1*H*-benzimidazole (37)**

The protected tetrazole **36** (4.8 g) was suspended in THF (70 mL). A solution of TBAF (28 mL of 1.0 N, ca 5 eq) was added and the mixture shaken for 5 h at rt. The resin was collected and washed successively with THF (70 mL), methylene chloride (2x70 mL), methanol (2x70 mL), and methylene chloride (2x70 mL). The resin was collected and dried to afford the desilylated intermediate (3.8 g).

30

The desilylated resin (100 mg, 0.12 mmol), 3-chloromethyl-5-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazole (81 mg, 0.36 mmol), potassium carbonate (50 mg, 0.27 mmol), and sodium iodide (18 mg, 0.12 mmol) were added to a vial

- 45 -

containing DMF (1.0 mL). The mixture was shaken at 75 °C for 18 h. The resin was collected and was washed successively with DMF (2x2 mL), DMF-70% water (2x2 mL), DMF (2 mL), methanol (2 mL), and methylene chloride (2x2 mL). The resin was dried to afford **37** which was directly cleaved to afford **34**.

5

1-Cyclohexyl-2-[4-[5-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy]phenyl]-5-[H-tetrazol-5yl]- 1H-benzimidazole (34)

(alternate route to example 5)

Compound **37** from the preceding experiment was added to 2.0 mL of methylene chloride:TFA:triisopropylsilane (6:2:0.5). The mixture was shaken at rt for 20 min and was filtered. The resin was washed with methylene chloride (2x2 mL). The washings and filtrate were combined and concentrated on a rotary evaporator to afford **34** as a TFA salt (56 mg, 70% yield). ESI MS m/e 549 (M+1). The product was identical to that described in Example 5.

15

INTERMEDIATE 39

3-[[4-[1-Cyclohexyl-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-benzimidazole-2-yl]phenoxy]methyl]-4-(5-acetyl-2-thienyl) benzoic acid methyl ester (39)

A mixture of compound **23** (500 mg, 0.60 mmol) and 2-acetyl-5-thiopheneboronic acid (112 mg, 0.66 mmol) in dimethoxyethane (4 mL) was degassed for 15 min with a gentle stream of nitrogen. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (69 mg, 0.06 mmol) and a degassed solution of potassium phosphate (1 g, 4.7 mmol) in water (0.7 mL) were added. The mixture was stirred for 18 h at 80 °C and concentrated. The residue was extracted with ethyl acetate and filtered. The filtrate was reconcentrated and the residue chromatographed on silicic acid (14 g) using the flash technique and eluting with mixtures of ethyl acetate and hexanes (1:4) to afford **39** (173 mg, 33% yield). ESI MS m/e 876 (M+1)

30

INTERMEDIATE 40**3-[[4-[1-Cyclohexyl-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-benzimidazole-2-yl]phenoxy)methyl]-4-(5-acetyl-2-thienyl) benzoic acid (40)**

A mixture of compound **39** (169 mg, 0.19 mmol) and lithium hydroxide (23 mg, 0.97 mmol) in water (1 mL), ethanol (2 mL), and THF (2 mL) was stirred under reflux for 3 h and cooled and acidified with dilute hydrochloric acid to precipitate **40** which was dried *in vacuo* to afford 147 mg (90% yield). ESI MS m/e 862 (M+1)

10

EXAMPLE 6***tert*-Butyl N-[4-(5-acetylthien-2-yl)-3-({4-[1-cyclohexyl-5-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]phenoxy)methyl}benzoyl]glycinate (42)**

Compound **40** (23.2 mg, 0.027 mmol), *tert*-butyl glycinate (4.4 mg, 0.34 mmol), N,N-diisopropylethylamine (14 mg, 0.11 mmol), and 2-[1H-benzotriazol-1-yl]-1,1,3,3,-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU, 11 mg, 0.034 mmol) were added to DMF (0.6 mL) in a fritted vial. The vial was sealed and shaken at rt for 2 h in a Bodan MiniBl II reactor BlockTM. The mixture was filtered and the residual solid was washed with methanol (3x0.3 mL). The combined filtrate and washings were concentrated to dryness using a Speed Vac[®] Plus. The residue was dissolved in methanol and the solution purified by preparative HPLC to afford **42** as a TFA salt (6.0 mg, 26% yield). ESI MS m/e 732 (M+1).

20

EXAMPLE 7**N-[4-(5-Acetylthien-2-yl)-3-({4-[1-cyclohexyl-5-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]phenoxy)methyl}benzoyl]glycine (43)**

25

TFA:methylene chloride (0.6 mL of 1:1) was added to compound **42** (3.0 mg, 0.0035 mmol) in a vial contained in a Bodan MiniBl II reactor BlockTM. The block was shaken for 30 min and the contents of the vial filtered. The vial was washed with methylene chloride (2x0.4 mL) and the combined filtrate and washings concentrated to dryness using a Speed Vac[®] Plus. The residue was dissolved in methanol and the solution purified by preparative HPLC to afford **43** as a TFA salt (1.9 mg, 70% yield). ESI MS m/e 676 (M+1).

30

INTERMEDIATE 45**Methyl 4-(cyclohexylamino)-3-nitrobenzoate (45)**

A solution of methyl 4-chloro-3-nitrobenzoate (5.00 g, 23.2 mmol), cyclohexylamine (3.98 mL, 34.8 mmol), and triethylamine (4.8 mL, 35 mmol) in acetonitrile (75 mL) was refluxed for 22 h under an argon atmosphere. The reaction mixture was concentrated to a volume of ~20 mL and the precipitated solid was filtered. The filtrate was diluted with ethyl acetate and was washed with 1M citric acid (1x) followed by saturated NaHCO₃ (1x). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by column chromatography (silica gel, 50-70% dichloromethane/hexanes (v/v)) to give compound **45** as a yellow solid (6.32 g, 98%). ESI-MS *m/e* 279.2 (M+1).

INTERMEDIATE 46**Methyl 3-amino-4-(cyclohexylamino)benzoate (46)**

A solution of compound **45** (2.03 g, 7.29 mmol) in a mixture of methanol (25 mL) and ethyl acetate (25 mL) was hydrogenated over 10% palladium on carbon (0.20 g) at 25 psi for 15 h. The reaction mixture was filtered and concentrated to afford compound **46** as a crude grey-brown oil (1.99 g, 100%). ESI-MS *m/e* 249.3 (M+1).

INTERMEDIATE 47**Methyl 3-[[4-(benzyloxy)benzoyl]amino]-4-(cyclohexylamino)benzoate (47)**

A solution of 4-benzyloxybenzoic acid (2.50 g, 11.0 mmol) and thionyl chloride (1.2 mL, 16 mmol) in benzene (35 mL) was refluxed for 3 h under an argon atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt and concentrated on a rotary evaporator. The residue was coevaporated with benzene (2x) to afford the acid chloride as a white solid. A solution of the acid chloride (0.333 g, 1.35 mmol) and compound **46** (0.275 g, 1.11 mmol) in dichloromethane (3 mL) was treated with triethylamine (0.22 mL) at rt. After 30 min, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with 1 M KHSO₄ (1x), saturated NaHCO₃ (1x), and brine (1x). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated on a

rotary evaporator to afford compound **47** as a burgundy foam (0.558 g, 100%).
ESI-MS *m/e* 459.3 (M+1).

INTERMEDIATE 48

5 **Methyl 2-[4-(benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1H-benzimidazole-5-carboxylate (48)**

A solution of compound **47** (0.558 g, 1.11 mmol) in acetic acid (3 mL) was refluxed for 1 h and then stirred at 100 °C for 15 h. The reaction mixture was cooled to rt and concentrated on a rotary evaporator. The residue was
10 coevaporated with toluene (1x) and then purified by column chromatography (silica gel, 8% acetone/toluene (v/v)) to give compound **48** as a white solid (0.234 g, 53%). ESI-MS *m/e* 441.3 (M+1).

INTERMEDIATE 49

15 **2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (49)**

A solution of compound **48** (0.514 g, 1.17 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) and ethanol (5 mL) was treated with 4 M NaOH (5 mL). The reaction mixture was refluxed for 1 h, cooled to rt, and concentrated on a rotary
20 evaporator. The residue was dissolved in a small amount of water and made acidic with concentrated hydrochloric acid. The solid precipitate was filtered, washed with water, and dried to afford **49** as a white solid (0.52 g, 100%). ESI-MS *m/e* 427.3 (M+1).

25 **EXAMPLE 8**

((2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl)benzenesulfonamide (55)

A suspension of compound **49** (0.060 g, 0.14 mmol) and thionyl chloride (0.051 mL) in benzene (2 mL) was refluxed for 2 h under an argon atmosphere.
30 The reaction mixture was cooled to rt and concentrated on a rotary evaporator. The residue was coevaporated with benzene (2x) to afford the acid chloride as a white solid (0.062 g, 100%). Sodium hydride (0.0101 g, 0.252 mmol, 60%

- 49 -

dispersion in oil was added to a solution of phenylsulfonamide (0.0425 g, 0.270 mmol) in dimethylformamide (1 mL) at rt under an argon atmosphere. After 1 h, dichloromethane was added (1 mL), followed by the acid chloride of **49** at 0 °C. The reaction was warmed to rt. After 1 h, the reaction was diluted with

5 dichloromethane and quenched with 1 N hydrochloric acid. The aqueous layer was washed with dichloromethane (3x). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by column chromatography (silica gel, 25% acetone/toluene (v/v)). This material was further purified by reverse phase HPLC (C18 column, water/acetonitrile

10 gradient containing 0.05% trifluoroacetic acid) to afford **55** as a white solid (0.0219 g, 54%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.71 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 8.05 (m, 3H), 7.82 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 7.58 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 7H), 7.21 (d, 2H, 8.8 Hz), 5.16 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 2.32 (br m, 2H), 2.01 (br m, 4H), 1.80 (br m, 1H), 1.35 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 566.4 (M+1); HPLC purity

15 (ELSD) >95%.

EXAMPLE 9

N-({2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}carbonyl)methanesulfonamide

20 Methanesulfonamide (0.0188 g, 0.198 mmol), sodium hydride, and the acid chloride of **49** (0.0083 g, 0.019 mmol) were reacted in dimethylformamide and dichloromethane according to the procedure described for example 8. The crude material was purified by reverse phase HPLC (C18 column, water/acetonitrile gradient containing 0.05% trifluoroacetic acid) to afford the

25 product as a white solid (0.0055 g, 52%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.48-7.37 (m, 5H), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.18 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.34 (br m, 2H), 2.06 (br m, 4H), 1.85 (br m, 1H), 1.39 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 504.3 (M+1); HPLC purity (ELSD) >95%.

30

EXAMPLE 10**3-{2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1H-benzimidazol-5-yl}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one**

(Two steps)

5

2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-N'-hydroxy-1H-benzimidazole-5-carboximidamide

(Step 1) Triethylamine (0.040 mL, 2.9 mmol) was added to hydroxylamine hydrochloride (0.212 g, 3.05 mmol) in dimethyl sulfoxide (1.5 mL). The insoluble material was removed by filtration and washed with tetrahydrofuran (5 mL). The filtrate was concentrated on a rotary evaporator. To the resulting solution of hydroxylamine in dimethylsulfoxide was added nitrile 12 (0.250 g, 0.61 mmol). The solution was heated to 75 °C for 16 h. The resulting suspension was diluted with water, extracted with ethyl acetate, and washed with 1N hydrochloric acid. The aqueous layer was made basic with 1N sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate (2x). This ethyl acetate solution was washed with water (1x) and brine (1x), dried (MgSO₄) and concentrated on a rotary evaporator to afford the product as a white solid (0.197 g, 96%). ESI-MS *m/e* 441.3 (M+1).

20

3-{2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1H-benzimidazol-5-yl}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one

(Step 2) Methylchloroformate (0.020 mL, 0.26 mmol) was added dropwise to a suspension of the preceding product (0.088 g, 0.2 mmol) and pyridine (0.020 mL, 0.25 mmol) in dimethylformamide (1 mL) at 0 °C. The resulting clear solution was stirred overnight at rt. Water was added to the mixture and a precipitate was collected by filtration. The solid was refluxed in xylene for 3 hours, during which time the reaction became a clear solution, then formed a new precipitate. This material was filtered and washed with hexane, to afford the product as a white solid (0.038 g, 41%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.49 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz) 7.44-7.32 (m, 3H), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.21 (s, 2H),

30

4.41 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.39 (m, 3 H); ESI-MS *m/e* 467.3 (M+1); HPLC purity (ELSD) 91%.

EXAMPLE 11

5 **2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-5-(2-oxido-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)-1H-benzimidazole**

Thionyl chloride (0.010 mL, 0.14 mmol) was added dropwise to a suspension of 2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-N'-hydroxy-1H-benzimidazole-5-carboximidamide (0.025 g, 0.057 mmol, see above for
10 preparation) and pyridine (0.020 mL, 0.25 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred for 3 h, and then concentrated on a rotary evaporator. As starting material remained, the residue was resubjected to the reaction conditions (0.020 mL thionyl chloride and 0.040 mL pyridine). The residue was purified by reverse phase HPLC (C18 column, water/acetonitrile
15 gradient containing 0.05% trifluoroacetic acid) to afford the product as a yellow solid (0.011 g, 32%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.32 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.77 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 7.49 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz) 7.43-7.35 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.44 (m, 3 H); ESI-MS *m/e* 487.3 (M+1); HPLC purity
20 (ELSD) >95%.

INTERMEDIATE 56

6-Chloro-5-nitronicotinic acid (56)

A suspension of 6-hydroxy-5-nitronicotinic acid (8 g, 43.5 mmol)
25 (prepared by literature nitration of 6-hydroxynicotinic acid) in phosphorus oxychloride (24.3 mL, 261.0 mmol) was heated to reflux (105 °C) for 3 h under a nitrogen atmosphere. At the end of this time period all of the solids had dissolved. The reaction was cooled to rt and poured over 500 mL crushed ice, and stirring was continued for 30 minutes until all of the ice had melted. The aqueous mixture
30 was extracted with a 1:2 mixture of THF in diethyl ether (3x 150mL). The pooled organic extracts were washed with brine (1x), dried (MgSO₄), and concentrated

on a rotary evaporator to afford intermediate **56** as a light brown solid (8.37 g, 95%). ESI-MS *m/e* 405.3 (2M-1).

INTERMEDIATE 57

5 **6-(Cyclohexylamino)-5-nitronicotinic acid (57)**

To a solution of intermediate **56** (10.1 g, 49.9 mmol) and triethylamine (14.6 mL, 125.0 mmol) in acetonitrile (130 mL) and DMSO (25 mL) was added cyclohexylamine (13.7 mL, 100 mmol). The reaction mixture was heated to reflux (90 °C) under a nitrogen atmosphere for 20 h. The reaction mixture was
10 cooled to rt and concentrated on a rotary evaporator and the residue was dissolved in 800 mL 1N sodium hydroxide solution. This solution was washed with dichloromethane (3x 75 mL) and then made acidic (pH=5) with concentrated hydrochloric acid. The precipitated product was collected by vacuum filtration and washed sparingly with cold water to afford the HCl salt of intermediate **57** as
15 a yellow solid (9.8 g, 65%). ESI-MS *m/e* 266.2 (M+1).

INTERMEDIATE 58

Methyl 6-(cyclohexylamino)-5-nitronicotinate (58)

To a solution of intermediate **57** (9.7 g, 32.2 mmol) in methanol (400 mL)
20 was added chlorotrimethylsilane (3 mL) to achieve pH=2. The reaction mixture was heated at strong reflux for 72 h, during which time the pH was monitored and more chlorotrimethylsilane added as necessary to maintain an acidic solution. The reaction mixture was allowed to cool and was then concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by column chromatography (silica gel, 7:2:1
25 hexanes/dichloromethane/methanol) to afford the crude ester as a yellow solid (9.0 g, 89%). ESI-MS *m/e* 280.1 (M+1).

A solution of the ester (9.0 g, 32.2 mmol) and 10% palladium on carbon (450 mg) in 1.3:1 ethyl acetate/methanol (220 mL) was placed on a PARR hydrogenation shaker under a hydrogen atmosphere at 55 p.s.i. for 2.5 h. After
30 hydrogen uptake had ceased, the solution was filtered to remove the Pd/C and then concentrated on a rotary evaporator. The oily residue was dissolved in acetonitrile (10 mL) and a small amount of water (1-2 mL) was added to cause a

slight cloudiness. This solution was then frozen solid in a dry ice/acetone bath and placed on the lyophilizer overnight to afford intermediate **58** as a yellow solid (8.04 g, 100%). ESI-MS *m/e* 250.1 (M+1).

5

INTERMEDIATE 59**Methyl 3-cyclohexyl-2-(4-hydroxyphenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-6-carboxylate (59)**

A solution of intermediate **58** (5.0 g, 20.0 mmol) and ethyl 4-hydroxybenzimidate hydrochloride (6.0 g, 30.0 mmol) in methanol (67 mL) was heated at reflux for 22 h. The reaction mixture was then cooled to rt and the precipitated solid was collected by vacuum filtration and washed sparingly with cold methanol to afford intermediate **59** as a white solid (6.13 g, 88%). ESI-MS *m/e* 352.2 (M+1).

15

INTERMEDIATE 60**3-Cyclohexyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-6-carboxylic acid (2-cyano-ethyl)-amide (60)**

A solution of Intermediate **59** (1.5 g, 4.3 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) and ethanol (5 mL) was treated with 4 M NaOH (5 mL). The reaction mixture was refluxed for 1 h, cooled to rt, and concentrated on a rotary evaporator. The residue was dissolved in a small amount of water and made acidic with concentrated hydrochloric acid. The solid precipitate was filtered, washed, and dried to afford the acid as a white solid (1.4 g, 97%). ESI-MS *m/e* 338.1 (M+1).

The crude acid (1.4 g, 4.15 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (1.27 g, 8.3 mmol), sodium bicarbonate (628 mg, 7.47 mmol), and 2-cyanoethylamine (332 μ L, 4.98 mmol) were dissolved in a 5:1 mixture of dimethylformamide/dichloromethane (12 mL). To this solution was added ethyl-3-(3dimethylamino-propyl)carbodiimide (955 mg, 4.98 mmol) at rt, and the resulting reaction mixture was stirred for 18 h at rt under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was concentrated on a rotary evaporator to an approximate volume of 4 mL and then ethyl acetate (75 mL) was added and the solids removed by vacuum filtration. The filtrate was washed with 0.1 N HCl (1x), saturated NaHCO₃ (1x), and brine

30

(1x). The organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated to afford the HCl salt of intermediate **60** as a white solid (1.4 g, 80%). ESI-MS *m/e* 390.1 (M+1).

INTERMEDIATE 61

5 **2-[4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-3-cyclohexyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-6-carboxylic acid (2-cyano-ethyl)-amide (61)**

To a solution of intermediate **60** (1.5 g, 3.85 mmol) in dimethylformamide (5 mL) was added imidazole (0.917 g, 13.5 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (0.870 g, 5.77 mmol). The reaction mixture was stirred at 35°C for 20 h, and then ethyl acetate (100 mL) was added. The resulting organic phase was washed with water (4 x 20 mL) and brine (1x) and then dried (Na₂SO₄). After concentrating on a rotary evaporator the resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, 1:1 hexanes/ethyl acetate - 3:7 hexanes/ethyl acetate) to afford intermediate **61** as a white solid (1.6 g, 83%). ESI-MS *m/e* 504.0 (M+1).

15

INTERMEDIATE 62

3-(5-{2-[4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-3-cyclohexyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}-tetrazol-1-yl)-propionitrile (62)

A solution of intermediate **61** (250 mg, 0.5 mmol), sodium azide (33 mg, 0.5 mmol), and 2,6-lutidine (116 µL, 1.0 mmol) in dichloromethane (3 mL) was cooled to 0 °C and trifluoromethanesulfonic anhydride (84 µL, 0.5 mmol) from a freshly opened ampule was added under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm up slowly to rt over 2 h and stirring continued for 20 h at which point dichloromethane was added (25 mL). The resulting organic phase was washed with saturated NaHCO₃ (1x 20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated on a rotary evaporator. The foamy residue was purified by reverse phase HPLC (C18 column, water/acetonitrile gradient containing 0.05% trifluoroacetic acid) to afford intermediate **62** as a white solid (48 mg, 18%). ESI-MS *m/e* 529.1 (M+1).

30

INTERMEDIATE 63**3-{5-[3-Cyclohexyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl]-
tetrazol-1-yl}-propionitrile (63)**

A solution of intermediate **62** (78 mg, 0.15 mmol) in glacial acetic acid (3
5 mL), tetrahydrofuran (1 mL), and water (1 mL) was heated to 100 °C for 3 h
under a nitrogen atmosphere. Ethyl acetate (40 mL) was added and the organic
phase washed with water (2x 20 mL), NaHCO₃ (2x 20 mL), and brine (1x). The
organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated on a rotary evaporator to
afford intermediate **63** as a white solid (54 mg, 89%). ESI-MS *m/e* 415.1 (M+1).

10

INTERMEDIATE 63a**2-(Bromomethyl)-4'-cyano-*N*-methyl-1,1'-biphenyl-4-carboxamide
(3 Steps)**

15 (Step 1) A solution of *tert* butyl 4-bromo-3- methylbenzoate (3.3 g, 12.2
mmol) was reacted with 4-cyanophenylboronic acid (2.15 g, 14.6 mmol)
according to the procedure described for compound 14. The crude product was
purified by column chromatography (silica gel, 3:2 hexanes/methylene
dichloride) to afford *tert*-butyl 4'-cyano-2-methyl-1,1'-biphenyl-4-carboxylate as
20 a white solid (3.0 g, 84% yield). ESI-MS *m/e* 294.1 (M+1).

(Step 2) To a solution of the preceding ester (3.0 g, 10.2 mmol) in
methylene chloride (75 mL) at 0 °C was added TFA (75 mL) dropwise over 10
min. The ice bath was removed and stirring continued for 1 h at rt. The mixture
was concentrated on a rotary evaporator and then diluted with toluene and
25 reconcentrated to afford 4'-cyano-2-methyl-1,1'-biphenyl-4-carboxylic acid. ESI-
MS *m/e* 228.1 (M+1).

(Step 3) To a solution of the preceding acid (760 mg, 3.2 mmol) , 2M
methylamine in tetrahydrofuran (3.1 mL, 6.2 mmol), and diisopropylethylamine
(1.71 mL, 9.6 mmol) in dimethylformamide (15 mL) was added benzotriazol-1-
30 yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (1.72 g, 3.89 mmol)
under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h, at
which point the reaction mixture was diluted with dichloromethane 50 mL) and

washed with water (2x15mL), saturated NaHCO₃ (2x15 mL), and brine (1x). The organic phase was then dried (Na₂SO₄) and concentrated on a rotary evaporator. The crude material was purified by column chromatography (silica gel, 1:1 dichloromethane/hexane to 100% dichloromethane) to obtain the amide intermediate, 2-methyl-4'-cyano-*N*-methyl-1,1'-biphenyl-4-carboxamide, which was dissolved in dichloromethane (15 mL). *N*-bromosuccinimide (1.14 g, 6.4 mmol) was added. The reaction mixture was irradiated with an ultraviolet light for 4 h under reflux and under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was concentrated with a rotary evaporator and the residue purified by reverse phase HPLC (C18 column, water/acetonitrile gradient containing 0.05% trifluoroacetic acid) to afford the titled compound as a white solid (210mg, 20% yield). ESI-MS *m/e* 329.1 (M+ 1).

EXAMPLE 12

4'-Cyano-2-{4-[3-cyclohexyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]-phenoxy-methyl}-biphenyl-4-carboxylic acid methylamide (64)

Intermediate **63** (50 mg, 0.12 mmol) in dimethylformamide was reacted with 2-(bromomethyl)-4'-cyano-*N*-methyl-1,1'-biphenyl-4-carboxamide (**63a**) (40 mg, 0.12 mmol), cesium carbonate (20 mg, 0.06 mmol) and the resulting suspension stirred under a nitrogen atmosphere at rt for 3h at which point ethyl acetate (30 mL) was added. The organic phase was washed with water (2x 25 mL) and brine (1x), dried (Na₂SO₄), and concentrated on a rotary evaporator. The resulting residue was dissolved in 10% methanolic sodium hydroxide (5 mL) and water (2 mL) was added. The resulting solution was stirred at rt under a nitrogen atmosphere for 30 minutes at which point 10% hydrochloric acid was added until pH=2. This solution was extracted with ethyl acetate, dried (Na₂SO₄), and concentrated on a rotary evaporator and the residue purified by reverse phase HPLC (C18 column, water/acetonitrile gradient containing 0.05% trifluoroacetic acid) to afford the product as a white solid (6 mg, 7%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.7 (br s, 1H), 8.15 (d, 1H, *J* = 1.46), 7.94 (dd, 1H, *J* = 8.06, 1.83), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.42), 7.71 (br m, 2H), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.06), 7.49 (d, 1H, *J* = 8.06), 7.17 (d, 2H, 6.59), 5.14 (s, 1H), 4.46 (br m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.83 (br m, 2H),

1.96 (br m, 4H), 1.75 (br m, 1H), 1.39 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 610.24 (M+H); HPLC purity (ELSD) >95%.

Using these methods examples 13 and 14 were prepared.

5

EXAMPLE 13**4'-Chloro-2-{4-[3-cyclohexyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]-phenoxy-methyl}-biphenyl-4-carboxylic acid methylamide**

White solid (6 mg, 15%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H, *J* = 8.06, 1.46 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.06), 7.48 (s, 1H), 10 7.45 (m, 4H), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.06), 5.13 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.83 (br m, 2H), 1.98 (br m, 4H), 1.75 (br m, 1H), 1.4 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 619.2 (M+1); HPLC purity (ELSD) >95%.

EXAMPLE 14**N-[(2-{4-[(4'-Chloro-4-methoxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methoxy]phenyl}-3-cyclohexyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonyl]methanesulfonamide**

White solid (11 mg, 14%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.48 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.42 (m, 4H), 7.34 (d, 1H, 9.2), 7.29 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 7.04 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.36 (br m, 1H), 3.84 (s, 20 3H), 3.29 (s, 3H), 2.69 (br m, 2H), 1.94 (br m, 4H), 1.70 (br m, 1H), 1.32 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 645.1 (M+1); HPLC purity (ELSD) >95%.

INTERMEDIATE 66**4-(cyclohexylamino)-3-nitrobenzenesulfonamide (66)**

25 A solution of 4-chloro-3-nitro-benzene sulfonamide (5.49 g, 23.2 mmol), cyclohexylamine (4.00 mL, 35.0 mmol), and triethylamine (5.0 mL, 35 mmol) in acetonitrile (75 mL) was refluxed overnight under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was concentrated almost to dryness. The residue was diluted in ethyl acetate and washed with 1N hydrochloric acid (1x) and saturated NaHCO₃ 30 (1x). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated on a rotary evaporator. The residue was filtered and washed with hexane to give the product as a yellow solid (6.34 g, 91%). ESI-MS *m/e* 300.1 (M+1).

INTERMEDIATE 67**3-amino-4-(cyclohexylamino)benzenesulfonamide (67)**

A solution of intermediate **66** (2.56 g, 8.55 mmol) in a mixture of
5 methanol (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) was hydrogenated over 10%
palladium on carbon (0.14 g) at 50 psi for 2.5 h. The reaction mixture was filtered
and concentrated to afford the product as a crude purple-brown foam (2.45 g,
100%). ESI-MS *m/e* 270.1 (M+1).

INTERMEDIATE 68**1-cyclohexyl-2-(4-(hydroxy)phenyl)-1H-benzimidazole-5-sulfonamide (68)**

A solution of ethyl-4 hydroxy benzimidate hydrochloride (1.01 g, 5.0
mmol) and intermediate **67** (1.5 g, 5.0 mmol) in methanol (10 mL) was refluxed
overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt and
15 t solid was filtered and washed with methanol to afford the pinkish brown solid
(1.26 g, 68%). ESI-MS *m/e* 372.1 (M+1).

INTERMEDIATE 69**2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1H-benzimidazole-5-sulfonamide (69)**

A suspension of intermediate **68** (0.556 g, 1.50 mmol) in N,N-
20 dimethylformamide (4 mL) and cesium carbonate (0.487 g, 1.49 mmol) was
heated at 40 °C until almost clear. Benzyl bromide (0.201 ml, 1.65 mmol) was
added drop wise. The reaction mixture was stirred at rt overnight. The mixture
was concentrated on a rotary evaporator. The residue was washed with water and
25 filtered to give a white solid precipitate which was filtered, and then purified by
column chromatography (silica gel, 50% to 100% hexane/ethyl acetate (v/v)) to
give the product as a white solid (0.300 g, 44%). ESI-MS *m/e* 462.1 (M+1).

EXAMPLE 15***N*-acetyl-2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1*H*-benzimidazol-5-sulfonamide**

A solution of intermediate **69** (0.023 g, 0.05 mmol) in N,N-dimethylformamide (0.200 mL) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M solution in tetrahydrofuran) (0.050 ml, 0.05 mmol) was cooled to 0 °C. Acetyl chloride (0.005 ml, 0.06 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 1.5 h. At this time, more lithium bis(trimethylsilyl)amide solution (0.050 ml, 0.05 mmol) and acetyl chloride (0.010 ml, 0.014 mmol) were added. The reaction was stirred at rt overnight and concentrated. The crude material was purified by reverse phase HPLC (C18 column, water/acetonitrile gradient containing 0.05% trifluoroacetic acid) to afford the product as a white solid (0.006 g, 18%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.52 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.84 (br m, 1H), 7.61 (br m, 2H), 7.47-7.29 (br m, 5H), 7.22 (br m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 2.30 (br m, 4H), 2.01 (br m, 2H), 1.82 (br m, 1H), 1.37 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 504.1 (M+1); HPLC purity (ELSD) 100%.

EXAMPLE 16***N*-Benzoyl-2-[4-(benzyloxy)phenyl]-1-cyclohexyl-1*H*-benzimidazol-5-sulfonamide**

Intermediate **69** (0.023 g, 0.05 mmol) and benzoyl chloride (0.005 ml, 0.06 mmol) were used to prepare the titled compound (0.006 g, 18%) by the same method as in example 15. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.84 (m, 3H), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.56-7.37 (m, 8H), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 5.17 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 2.33 (br m, 4H), 1.99 (br m, 2H), 1.81 (br m, 1H), 1.36 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 566.1 (M+1); HPLC purity (ELSD) 100%.

EXAMPLE 17**4-[2-(4-Benzyloxyphenyl)-1-cyclohexyl-1*H*-benzoimidazole-5-sulfonylaminocarbonyl]-benzoic acid methyl ester**

A solution of intermediate **69** (0.046 g, 0.1 mmol) in dichloromethane (0.500 mL) was cooled to 0 °C and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M

solution in tetrahydrofuran) (0.12 ml, 0.12 mmol) was added and stirred for 5 min. P-phthalic acid mono methyl ester chloride (0.021 g, 0.11 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 4 hrs. The crude material was concentrated and purified by reverse phase HPLC (C18 column, water/acetonitrile gradient containing 0.05% trifluoroacetic acid) to afford the titled compound (0.024 g, 38%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 8.07 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.91(d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.50-7.37 (m, 5H), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.18 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.00 (bs, 3H), 2.31 (br m, 2H), 2.02 (br m, 4H), 1.80 (br m, 1H), 1.36 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 624.2(M+1); HPLC purity (UV) 99%.

EXAMPLE 18

4-[2-(4-Benzyloxyphenyl)-1-cyclohexyl-1H-benzimidazole-5-sulfonylaminocarbonyl]-benzoic acid

A solution of the preceding ester (0.020 g, 0.03 mmol) in ethanol (1.0 mL), tetrahydrofuran (1.0 mL) and 4N NaOH aq. solution (0.5 mL), was refluxed for 30 min. The reaction mixture was concentrated and treated with 4N HCl aq. Solution until acidic. The solid was filtered and dried to afford the product (0.014 g, 72%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 8.08 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.90(d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.47-7.41 (m, 5H), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.18 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 2.31 (br m, 2H), 1.99 (br m, 4H), 1.80 (br m, 1H), 1.36 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 610.1(M+1); HPLC purity (UV) 94%.

EXAMPLE 19

3-[2-(4-Benzyloxyphenyl)-1-cyclohexyl-1H-benzimidazole-5-sulfonylamino]-3-oxo-propionic acid methyl ester

A solution of intermediate **69** (0.046 g, 0.1 mmol) in dichloromethane (0.700 mL) was cooled to 0 °C . Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M solution in tetrahydrofuran) (0.10 ml, 0.10 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 hr. Methyl-3-chloro-3-oxo-propionate (0.011 ml, 0.10 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was

concentrated and the residue purified by reverse phase HPLC (C18 column, water/acetonitrile gradient containing 0.05% trifluoroacetic acid) to afford the product (0.005 g, 7%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.64(d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.18 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.30 (br m, 2H), 2.02 (br m, 4H), 1.82 (br m, 1H), 1.35 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 562.18(M+1); HPLC purity (UV) 99%.

EXAMPLE 20

10 **3-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-cyclohexyl-1H-benzoimidazole-5-sulfonylamino]-3-oxo-propionic acid**

The preceding ester was hydrolyzed to yield the product (0.006 g) by the same method as in example 18. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.79(d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.48-7.37 (m, 5H), 7.26 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.35 (bs, 2H), 2.32 (br m, 2H), 2.10 (br m, 2H), 2.02 (br m, 2H), 1.80 (br m, 1H), 1.37 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 548.04(M+1); HPLC purity (UV) >93%.

EXAMPLE 21

20 **3-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-cyclohexyl-1H-benzoimidazole-5-sulfonylamino]-3-oxo-acetic acid methyl ester**

Intermediate **69** (0.046 g, 0.1 mmol) and methyl-oxalyl chloride (0.010 ml, 0.11 mmol) were used to prepare the titled compound (0.020 g, 30%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.64(d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.48-7.38 (m, 5H), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.18 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.31 (br m, 2H), 2.09 (br m, 4H), 1.84 (br m, 1H), 1.38 (br m, 3H); ESI-MS *m/e* 548.17(M+1); HPLC purity (UV) >78%.

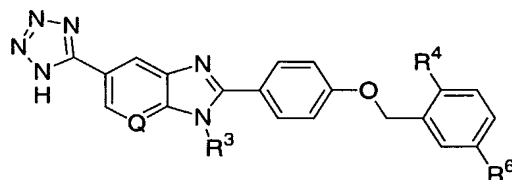
EXAMPLE 22

30 **[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-cyclohexyl-1H-benzoimidazole-5-sulfonylamino]-3-oxo-acetic acid**

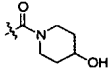
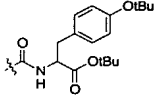
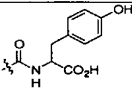
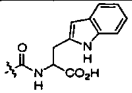
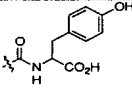
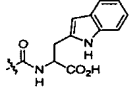
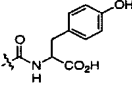
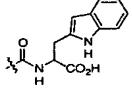
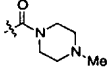


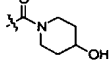
The preceding ester (0.012 g, 0.018 mmol) was used to prepare the titled compound (0.005 g, 52%) by the same method as in the previous examples. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), δ 8.47 (bs, 1H), 8.13 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.91 (m, 1H), 7.71 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.49-7.37 (m, 5H), 7.23 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.17 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 2.31 (br m, 2H), 2.06 (br m, 4H), 1.81 (br m, 1H), 1.37 (br m, 3H); ESI-MS m/e 534.1(M+1); HPLC purity (UV) 100%.

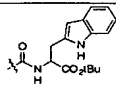
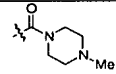
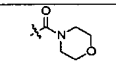
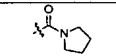
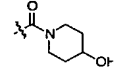
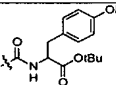
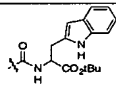
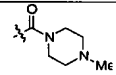
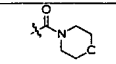
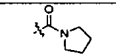
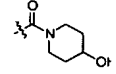
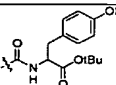
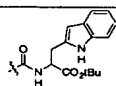
Other compounds prepared by these methods are included in the following table.

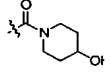
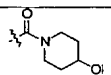
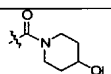
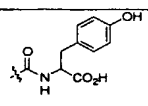
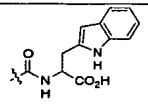
10 Master Table.

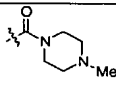


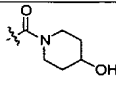
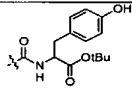
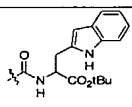
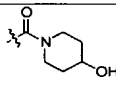
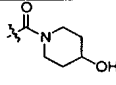


Ex. No.	Q	R ³	R ⁴	R ⁶	Synthetic method	Retention Time (min)	Purity (AP)	MS (M+1)
23	CH	cHexyl	4-ClPh	CO ₂ H	C	2.55	98	605
24	CH	cHexyl	4-FPh	CO ₂ H	D	1.82	95	589
25	CH	cHexyl	4-MeOPh	CO ₂ H	D	1.92	90	601
26	CH	cHexyl	4-MeSPh	CO ₂ H	D	2.00	90	617
27	CH	cHexyl	3,5-di-ClPh	CO ₂ H	D	2.09	95	639
28	CH	cHexyl	1-naphthyl	CO ₂ H	D	2.03	95	621
29	CH	cHexyl	2-biphenyl	CO ₂ H	D	1.93	95	647
30	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh	CO ₂ H	D	1.87	90	623
31	CH	cHexyl	4-CF ₃ Ph	CO ₂ H	D	1.87	98	639
32	CH	cHexyl	3-AcNHPh	CO ₂ H	D	1.61	98	628
33	CH	cHexyl	3-(OH)Ph	CO ₂ H	D	1.78	94	587
34	CH	cHexyl	4-(CN)Ph	CO ₂ H	D	1.78	92	596
35	CH	cHexyl	Ph	CO ₂ H	D	1.92	95	571
36	CH	cHexyl	2-(CHO)Ph	CO ₂ H	D	1.79	90	599
37	CH	cHexyl	4-(CHO)Ph	CO ₂ H	D	1.80	82	599
38	CH	cHexyl	3-(CO ₂ H)Ph	CO ₂ H	D	1.80	90	615
39	CH	cHexyl	4-(CO ₂ H)Ph	CO ₂ H	D	1.78	94	614
40	CH	cHexyl	4-MeSO ₂ Ph	CO ₂ H	D	1.69	92	648
41	CH	cHexyl	4-NO ₂ Ph	CO ₂ H	D	1.73	98	616
42	CH	cHexyl	4-(CH ₂ OH)Ph	CO ₂ H	D	1.50	83	601
43	CH	cHexyl	3-NH ₂ -4-MePh	CO ₂ H	D	1.40	90	600
44	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh	CO ₂ H	D	1.60	95	631
45	CH	cHexyl	4-MeCOPh	CO ₂ H	D	1.60	95	613

Ex. No.	Q	R ³	R ⁴	R ⁶	Synthetic method	Retention Time (min)	Purity (AP)	MS (M+1)
46	CH	cHexyl	4-(OH)Ph	CO ₂ H	D	1.53	95	587
47	CH	cHexyl	4-(CH=CHCO ₂ H)Ph	CO ₂ H	D	1.60	95	641
48	CH	cHexyl	4-ClPh		G	1.68	90	688
49	CH	cHexyl	4-CNPh	CONHMe	G		99	609
50	CH	cHexyl	4-ClPh	CONHMe	G		99	618
51	CH	cHexyl	H		G	1.89	90	770
52	CH	cHexyl	3-(OH)Ph	CONHCH(Me)CO ₂ H	G	1.52	70	658
53	CH	cHexyl	3-(OH)Ph		G	1.54	90	750
54	CH	cHexyl	3-(OH)Ph		G	1.93	96	773
55	CH	cHexyl	3-(OH)Ph	CONHCH ₂ CH ₂ CONH ₂	G	1.45	97	657
56	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh	CONHCH(Me)CO ₂ H	G	1.63	100	694
57	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh		G	1.74	98	786
58	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh		G	1.98	99	809
59	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh	CONHCH ₂ CH ₂ CONH ₂	G	1.58	99	693
60	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh	CONHCH(Me)CO ₂ H	G	1.44	90	701
61	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh		G	1.50	100	794
62	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh		G	1.88	100	816
63	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh	CONHCH ₂ CH ₂ CONH ₂	G	1.54	90	701
64	CH	cHexyl	3-(OH)Ph		G	1.46	100	669
65	CH	cHexyl	3-(OH)Ph		G	1.53	100	656
66	CH	cHexyl	3-(OH)Ph		G	1.61	100	640
67	CH	cHexyl	3-(OH)Ph	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	G	1.47	100	644
68	CH	cHexyl	3-(OH)Ph	CONHMe	G	1.59	100	600
69	CH	cHexyl	3-(OH)Ph		G	1.59	100	670
70	CH	cHexyl	3-(OH)Ph	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	G	1.52	100	674

Ex. No.	Q	R ³	R ⁴	R ⁶	Synthetic method	Retention Time (min)	Purity (AP)	MS (M+1)
71	CH	cHexyl	3-(OH)Ph	CONHCH(Me)CO ₂ tBu	G	1.72	86	714
72	CH	cHexyl	3-(OH)Ph	CONHCH ₂ CO ₂ tBu	G	1.79	98	700
73	CH	cHexyl	3-(OH)Ph		G	1.93	98	829
74	CH	cHexyl	3-(OH)Ph	CONHCH ₂ CO ₂ H	G	1.59	100	644
75	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh		G	1.70	100	704
76	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh		G	1.86	100	692
77	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh		G	1.84	86	676
78	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	G	1.74	91	680
79	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh	CONHMe	G	1.88	100	636
80	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh		G	1.75	94	706
81	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	G	1.79	100	710
82	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh	CONHCH(Me)CO ₂ tBu	G	1.91	90	750
83	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh		G	1.92	90	842
84	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh	CONHCH ₂ CO ₂ tBu	G	1.98	98	736
85	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh		G	2.00	85	865
86	CH	cHexyl	3-Cl-4-FPh	CONHCH ₂ CO ₂ H	G	1.83	100	680
87	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh		G	1.39	100	712
88	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh		G	1.67	95	700
89	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh		G	1.76	100	684
90	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	G	1.53	84	688
91	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh	CONHMe	G	1.57	96	644
92	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh		G	1.54	95	713
93	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	G	1.56	100	718
94	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh	CONHCH(Me)CO ₂ tBu	G	1.78	85	758
95	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh		G	1.79	89	850
96	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh	CONHCH ₂ CO ₂ tBu	G	1.71	93	744
97	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh		G	1.88	95	873

Ex. No.	Q	R ³	R ⁴	R ⁶	Synthetic method	Retention Time (min)	Purity (AP)	MS (M+1)
98	CH	cHexyl	3,4-di-MeOPh	CONHCH ₂ CO ₂ H	G	1.62	100	688
99	CH	cHexyl	4-ClPh		G	1.74	95	688
100	CH	cHexyl	4-MeSPh	CONH ₂	G	1.06	90	616
101	CH	cHexyl	4-MeSPh	CONHCH ₂ CH ₂ CONH ₂	G	1.05	93	681
102	CH	cHexyl	4-MeSPh		G	1.05	95	700
103	CH	cHexyl	4-MeSPh	CONHCH ₂ CO ₂ tBu	G	1.10	90	730
104	CH	cHexyl	4-MeSPh	CONMe ₂	G	1.07	96	644
105	CH	cHexyl	4-CNPh	CONMe ₂	G	1.59	85	623
106	CH	cHexyl	4-ClPh	CONHMe	G	1.73	90	618
107	CH	cHexyl	4-ClPh		G	1.71	90	688
108	CH	cHexyl	4-ClPh	CONHCH ₂ CO ₂ tBu	G	1.85	75	718
109	CH	cHexyl	4-ClPh	CONHCH ₂ CO ₂ H	G	1.71	90	662
110	CH	cHexyl	4-ClPh	CONH ₂	G	1.71	90	604
111	CH	cHexyl	4-ClPh	CONHCH ₂ CH ₂ NH ₂	G	1.68	85	675
112	CH	cHexyl	4-ClPh	CONMe ₂	G	1.75	85	632
113	CH	cHexyl	4-MeSPh	CONHMe	G	1.06	90	630
114	CH	cHexyl	2-thienyl	CO ₂ H	D	1.78	95	577
115	CH	cHexyl	3-thienyl	CO ₂ H	D	1.77	95	577
116	CH	cHexyl	2-benzofuranyl	CO ₂ H	D	1.91	90	611
117	CH	cHexyl	2-furanyl	CO ₂ H	D	1.86	85	561
118	CH	cHexyl	3,4-dioxolanePh	CO ₂ H	D	1.77	98	615
119	CH	cHexyl	2-benzothiophenyl	CO ₂ H	D	2.07	95	627
120	CH	cHexyl	5-Ac-2-thienyl	CO ₂ H	D	1.91	98	619
121	CH	cHexyl	5-indolyl	CO ₂ H	D	1.90	97	610
122	CH	cHexyl	3-CHO-2-furanyl	CO ₂ H	D	1.65	85	589
123	CH	cHexyl	8-quinoliny	CO ₂ H	D	1.67	90	622
124	CH	cHexyl	2-indolyl	CO ₂ H	D	1.75	95	609
125	CH	cHexyl	2,4-di-MeO-5-pyrimidinyl	CO ₂ H	D	1.91	95	632
126	CH	cHexyl	N-BOC-2-pyrrolyl	CO ₂ H	D	1.81	92	659
127	CH	cHexyl	N-Me-5-indolyl	CO ₂ H	D	1.80	98	623
128	CH	cHexyl	5-pyrimidinyl	CO ₂ H	D	1.60	98	572
129	CH	cHexyl	3-thienyl		G	1.54	92	740
130	CH	cHexyl	3-thienyl		G	1.91	100	763
131	CH	cHexyl	3-thienyl	CONHCH ₂ CH ₂ CONH ₂	G	1.60	98	647

Ex. No.	Q	R ³	R ⁴	R ⁶	Synthetic method	Retention Time (min)	Purity (AP)	MS (M+1)
132	CH	cHexyl	3-thienyl		G	1.56	100	659
133	CH	cHexyl	3-thienyl		G	1.74	100	646
134	CH	cHexyl	3-thienyl		G	1.72	100	630
135	CH	cHexyl	3-thienyl	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	G	1.71	92	634
136	CH	cHexyl	3-thienyl	CONHMe	G	1.73	100	590
137	CH	cHexyl	3-thienyl		G	1.71	95	660
138	CH	cHexyl	3-thienyl	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	G	1.63	100	664
139	CH	cHexyl	3-thienyl	CONH(Me)CO ₂ tBu	G	1.80	77	704
140	CH	cHexyl	3-thienyl		G	1.91	92	796
141	CH	cHexyl	3-thienyl	CONHCH ₂ CO ₂ tBu	G	1.86	94	690
142	CH	cHexyl	3-thienyl		G	1.90	95	819
143	CH	cHexyl	3-thienyl	CONHCH ₂ CO ₂ H	G	1.58	98	634
144	CH	cHexyl	5-Ac-2-thienyl	CONHCH ₂ CO ₂ tBu	G	1.55	95	731
145	CH	cHexyl	5-Ac-2-thienyl	CONHCH ₂ CO ₂ H	G	1.48	90	676
146	CH	cHexyl	5-Ac-2-thienyl	CONH ₂	G	1.58	94	618
147	CH	cHexyl	5-Ac-2-thienyl	CONHCH ₂ CH ₂ CONH ₂	G	1.44	91	689
148	CH	cHexyl	5-Ac-2-thienyl	CONMe ₂	G	1.37	85	646
149	CH	cHexyl	4-(CN)Ph		G	1.36	95	679
150	CH	cHexyl	5-Ac-2-thienyl	CONHMe	G	1.51	92	632
151	CH	cHexyl	5-Ac-2-thienyl		G	1.47	90	702
152	CH	cHexyl	3-CF ₃ CO-5-indolyl	CONMe ₂	G	1.58	100	733
153	CH	cHexyl	3-CF ₃ CO-5-indolyl	CONHCH ₂ CO ₂ H	G	1.55	83	763
154	CH	cHexyl	3-CF ₃ CO-5-indolyl	CONH ₂	G	1.69	86	706
155	CH	cHexyl	3-CF ₃ CO-5-indolyl	CONHCH ₂ CH ₂ CONH ₂	G	1.52	80	776

UTILITY

The compounds of Formula I inhibit the activity of Hepatitis C Virus NS5B RdRp as demonstrated using assays for NS5B RdRp activity. Thus, the compounds of Formula I are potentially useful in the cure and prevention of HCV infections.

HCV NS5B RdRp cloning, expression and purification. The cDNA encoding the NS5B protein of HCV, genotype 1b, was cloned into the pET21a expression vector. The protein was expressed with an 18 amino acid C-terminal truncation to enhance the solubility. The E. coli competent cell line BL21(DE3) was used for expression of the protein. Cultures were grown at 37°C for ~ 4 hours until the cultures reached an optical density of 2.0 at 600 nm. The cultures were cooled to 20°C and induced with 1 mM IPTG. Fresh ampicillin was added to a final concentration of 50 ug/ml and the cells were grown overnight at 20°C.

Cell pellets (3L) were lysed for purification to yield 15-24 mgs of purified NS5B. The lysis buffer consisted of 20 mM Tris-HCl, pH 7.4, 500 mM NaCl, 0.5% triton X-100, 1 mM DTT, 1mM EDTA, 20% glycerol, 0.5 mg/ml lysozyme, 10 mM MgCl₂, 15 ug/ml deoxyribonuclease I, and Complete TM protease inhibitor tablets (Roche). After addition of the lysis buffer, frozen cell pellets were resuspended using a tissue homogenizer. To reduce the viscosity of the sample, aliquots of the lysate were sonicated on ice using a microtip attached to a Branson sonicator. The sonicated lysate was centrifuged at 100,000 x g for 1hr at 4°C and filtered through a 0.2 µm filter unit (Corning).

The protein was purified using three sequential chromatography steps: Heparin sepharose CL-6B, polyU sepharose 4B, and Hitrap SP sepharose (Pharmacia). The chromatography buffers were identical to the lysis buffer but contained no lysozyme, deoxyribonuclease I, MgCl₂ or protease inhibitor and the NaCl concentration of the buffer was adjusted according to the requirements for charging the protein onto the column. Each column was eluted with a NaCl gradient which varied in length from 5-50 column volumes depending on the column type. After the final chromatography step, the resulting purity of the enzyme is >90% based on SDS-PAGE analysis. The enzyme was aliquoted and stored at -80°C.

HCV NS5B RdRp enzyme assay. HCV RdRp genotype 1b assays were run in assay buffer composed of 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2.5 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1.6 U RNase inhibitor (Promega N2515), in 96 well plates (Falcon 3918). All compounds were serially diluted in DMSO and diluted further in assay buffer such that the final concentration of DMSO in the assay was 2%. Compounds were serially diluted (3-fold each time) for a 7 point inhibition analysis. HCV RdRp genotype 1b enzyme was used at a final concentration of 28 nM. A polyA template was used at 28 nM, and the oligo-dT₁₂₋₁₈ primer was used at 840 nM final concentration. Preannealed primer and template were obtained commercially (Amersham 27-787802). ³H-UTP was used at 0.125 µCi (1 µM total UTP). Reaction was initiated by the addition of enzyme. Reactions were incubated at 30°C for 45 min, and stopped by adding 30 ul of 20% ice cold TCA. Plates were chilled for 30 minutes and harvested onto Unifilter-96, GF/B plates (Packard, 6005177) using a Packard FilterMate Cell Harvester. The harvest plates were prewashed 3 times, 200ul/well, with 100 mM NaPPi. Harvested filters were washed 30 times, 200 ul/well, with distilled water followed by ethanol. Filter plates were dried, and 30 ul /well microscint-20 was added. Plates were read on a Packard Top Count NXT.

The IC₅₀ values for compounds were determined using six different [I], combined with 7nM enzyme, 800 ng of the template-primer polyC/oligoG₁₂ (1:5 molar ratio), and 0.7 uM of ³H GTP containing 1 uCi. The observed fractional activity (fa = vi/v_o) was used in the equation $IC_{50} = [I]/(1/fa-1)$ to determine a single point IC₅₀ value. Typically, the single point IC₅₀ values derived from [I] that produced fractional activities in the range of 0.1 to 0.8 relative to the uninhibited control were averaged to calculate the IC₅₀ value for each compound.

The HCV NS5B RdRp enzyme assay results are tabulated in the following table.

<i>Example No.</i>	<i>IC50 (μM)</i>
1	0.63
3	0.14
4	0.63
5	0.36
10	0.85
17	5.21
18	1.52
20	8.20
22	8.09
23	0.02
24	0.05
25	0.04
26	0.19
27	1.01
28	0.62
29	0.25
30	0.04
31	0.06
32	0.04
33	0.04
34	0.04
35	0.07
36	0.83
37	0.07
38	0.00
39	0.01
40	0.08
41	0.05
42	0.05

<i>Example No.</i>	<i>IC50 (μM)</i>
43	0.24
44	0.08
45	0.08
46	0.06
47	0.05
48	0.32
49	0.08
50	0.23
51	0.93
52	0.47
53	0.57
54	0.68
55	0.20
56	0.19
57	0.18
58	0.38
59	0.92
60	0.28
61	0.09
62	0.11
63	0.15
64	1.20
65	1.70
66	1.40
67	0.79
68	0.54
69	0.66
70	0.50
71	0.52

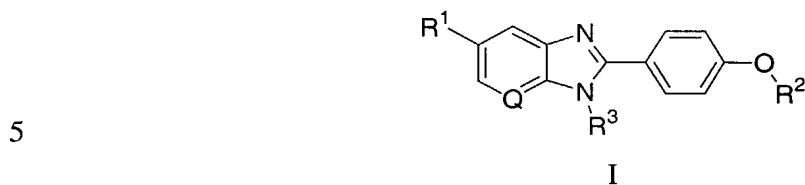
<i>Example No.</i>	<i>IC50 (μM)</i>
72	0.93
73	1.30
74	0.15
75	0.35
76	1.40
77	1.20
78	0.69
79	0.55
80	0.94
81	1.10
82	1.30
83	0.56
84	1.20
85	2.30
86	0.32
87	0.43
88	0.47
89	0.46
90	0.63
91	0.26
92	0.30
93	0.69
94	2.10
95	1.40
96	1.60
97	2.20
98	0.21
99	0.86
106	0.66

<i>Example No.</i>	IC50 (μM)
114	0.07
115	0.04
116	0.17
117	0.29
118	0.07
119	0.03
120	0.02
121	0.03
122	0.67
123	0.44
124	0.12
125	1.28
126	0.46
127	0.09
128	1.04
129	0.29
130	0.58
131	0.23
132	0.83
133	1.10
134	0.37
135	0.70
136	0.22
137	1.30
138	3.00
139	2.60
140	2.15
141	2.80
142	1.20

<i>Example No.</i>	IC50 (μM)
143	0.08
149	0.22
152	0.42
153	0.26
154	0.33
155	0.27

We claim:

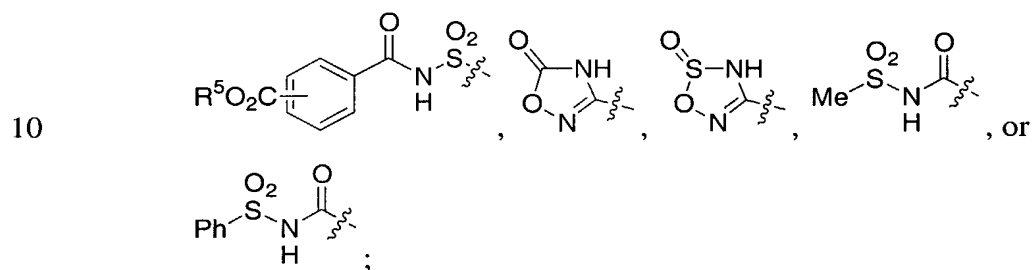
1. A compound of Formula I



wherein:

Q is CH or N;

R¹ is tetrazolyl, MeCONHSO₂-, PhCONHSO₂-, R⁵O₂C(CH₂)₀₋₃CONHSO₂-,

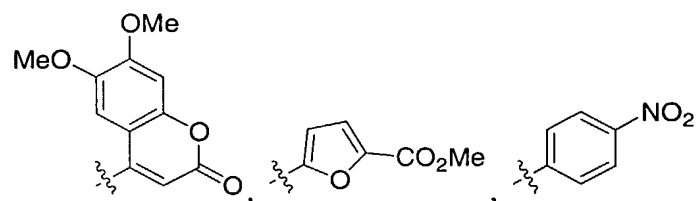


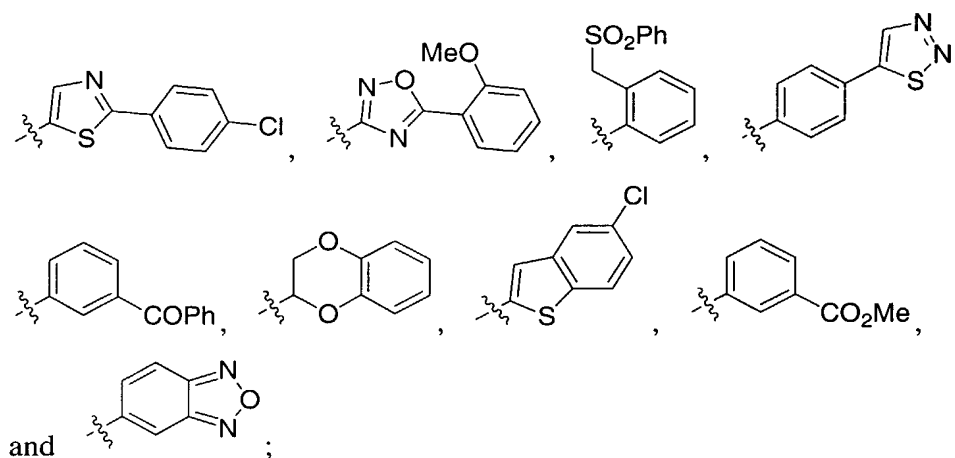
R² is , -CH₂Ar¹, -CHPh₂, -CH₂CO(4-FPh), -CH₂CO(4-CF₃Ph), or -CH₂CONp where Np is naphthyl;

R³ is C₅₋₇cycloalkyl;

15 R⁴ is hydrogen, Ar², or Ar³;

Ar¹ is selected from the following group: phenyl, halophenyl, ,





Ar^2 is phenyl, naphthyl, or biphenyl, optionally substituted with 1-3 substituents

- 5 selected from the group comprising halogen, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} sulfoxy, C_{1-2} perfluoroalkyl, hydroxy, formyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, cyano, nitro, C_{1-6} alkylamido, CO_2R^5 , $CONR^5R^5$, C_{1-6} alkylsulfonamido, and dioxolane;

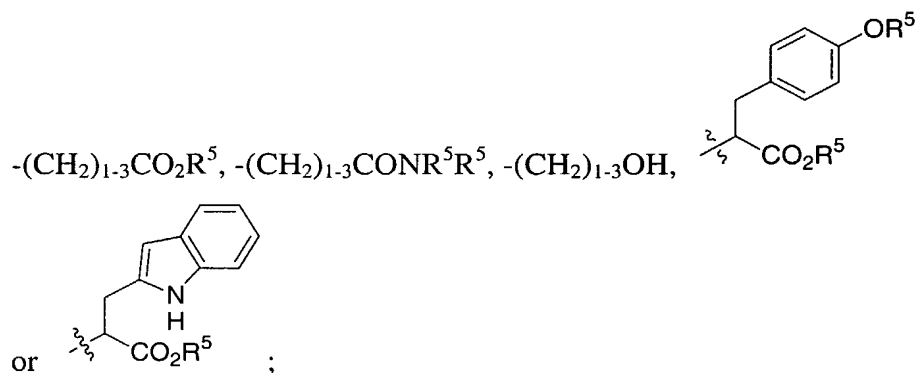
Ar^3 is thienyl, furanyl, pyrrolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, indolyl,

- 10 quinoliny, or pyrimidinyl optionally substituted with 1-2 substituents selected from the group comprising C_{1-6} alkyl, formyl, acetoxy, trifluoroacetoxy, and t-butoxycarbonyl;

R^5 is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^6 is halogen, methoxy, CO_2R^5 or $CONR^7R^8$;

- 15 R^7 and R^8 are independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-CH(Me)CO_2R^5$,



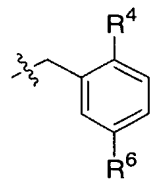
or R^7 and R^8 taken together with the nitrogen to which they are attached form pyrrolidine, morpholine, piperidine, 4-hydroxypiperidine,

- 20 piperazine, or 4-methylpiperazine;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

- 73 -

2. A compound of claim 1 wherein R^3 is cyclohexyl.



3. A compound of claim 1 wherein R^1 is tetrazolyl and R^2 is

4. A compound of claim 3 wherein R^4 is Ar^2 .

5

5. A compound of claim 4 wherein R^3 is cyclohexyl.

6. A compound of claim 3 wherein R^4 is Ar^3 .

- 10 7. A compound of claim 6 wherein R^3 is cyclohexyl.

8. A compound of claim 3 wherein R^4 is hydrogen.

9. A compound of claim 8 wherein R^3 is cyclohexyl.

15

10. A compound of claim 1 wherein R^2 is $-CH_2Ar^1$.

11. A compound of claim 10 wherein R^3 is cyclohexyl.

- 20 12. A composition useful for treating hepatitis C comprising a therapeutic amount of a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. A method for treating hepatitis C comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 to a patient.

25

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Juli 2003 (17.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/057205 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/167**,
31/17, 31/192, 31/216, 31/40, 31/4025, 31/4164, 31/4184,
31/437, 31/438, 31/4468, 31/454, 31/47, 31/4725, 31/496,
31/501, 31/519, A61P 1/16, 1/18, 3/06, 3/10, 9/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00057

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Januar 2003 (07.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 00 633.4 10. Januar 2002 (10.01.2002) DE
102 56 184.2 2. Dezember 2002 (02.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **THOMAS, Leo**
[DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 Biberach
(DE). **MARK, Michael** [DE/DE]; Hugo-Häring-Strasse
50, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION OF MTP INHIBITORS OR APOB SECRETION INHIBITORS WITH FIBRATES FOR USE AS
DRUGS

(54) Bezeichnung: KOMBINATION VON MTP INHIBITOREN ODER apoB-SEKRETIONS-INHIBITOREN MIT FIBRATEN
ZUR VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to the use of fibrates for reducing the hepatic toxicity of MTP inhibitors and to pharmaceutical
compositions that contain an MTP inhibitor and a fibrate.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Fibraten zur Senkung der Lebertoxizität von MTP-inhibitoren
sowie pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend einen MTP-inhibitor und ein Fibrat.



WO 03/057205 A2

Kombination von MTP Inhibitoren oder apoB-Sekretions-Inhibitoren mit Fibraten zur Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination von Inhibitoren des Mikrosomalen Triglyzerid Transfer Proteins (MTP) mit Fibraten zur Behandlung von Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Atherosklerose, Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis mit dem Zweck, die Mechanismus-bedingten Nebenwirkungen eines MTP Inhibitors in der Leber durch Kombination mit einem Fibrat zu reduzieren und dabei die Wirkung des MTP Inhibitors mindestens zu erhalten, Arzneimittel enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung. MTP Inhibitoren senken die Lipidkonzentration im Blut, indem sie die Sekretion von Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen in der Leber und im Darm hemmen. Dabei kommt es zu einer Lipidakkumulation (Steatose) in den Zielorganen, die speziell in der Leber zu einer Zellschädigung führen kann. Die Zellschädigung ist an positiven Leberfunktions-testen (z.B. Transaminasen-Erhöhung) erkennbar.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die durch MTP-Inhibitoren verursachte Steatose in Kombination mit Fibraten, die eine Verstoffwechselung der Fettsäuren in der Leber stimulieren, vermindert wird und daß die Leberfunktionstests normalisiert werden. Damit wird einerseits die positive therapeutische Wirkung der MTP Inhibitoren erhalten, dabei aber gleichzeitig die Mechanismus-bedingte Toxizität verhindert. Durch die Kombination mit Fibrat kann darüber hinaus die positive lipidmodulierende Wirkung des MTP Inhibitors verstärkt werden (synergistische Wirkung). Die Erfindung bezieht sich auf alle MTP Inhibitoren. Ebenso sind alle Fibrate mit eingeschlossen. Die Gabe der beiden Wirkstoffe kann sowohl gleichzeitig in einer einzigen Arzneimittelzubereitung oder nacheinander in zwei Arzneimittelzubereitungen erfolgen. Bevorzugt ist die Applikation in einer einzigen Zubereitung.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

1. Inhibitoren des Mikrosomalen Triglyzerid-Transfer-Proteins

Mikrosomales Triglyzerid-Transfer-Protein (MTP) katalysiert den Transport von Lipiden zwischen Phospholipidoberflächen [Wetterau JR et al., *Biochim Biophys Acta* 1345, 136-150 (1997)]. Das Protein befindet sich im Lumen von Leber- und Darmmikrosomen. MTP ist ein Heterodimer, das aus einer MTP-spezifischen großen Untereinheit (97 kD) und aus Proteindisulfidisomerase (PDI, 58 kD) besteht. PDI ist ein weit verbreitetes Protein des endoplasmatischen Retikulums (ER) und ein für die strukturelle und funktionelle Integrität von MTP essentieller Bestandteil. MTP ist notwendig für die intrazelluläre Produktion von Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Plasma-Lipoproteinen. Obwohl die genaue Rolle von MTP beim Zusammenbau der Lipoproteine nicht bekannt ist, transportiert es sehr wahrscheinlich Lipide aus der Membran des ER zu den sich im Lumen des ER bildenden Lipoproteinpartikeln.

Apolipoprotein B ist die Hauptproteinkomponente hepatischer VLDL (very low density lipoproteins) and intestinaler Chylomikronen. Substanzen, die MTP hemmen, vermindern die Sekretion apoB-haltiger Lipoproteine [Haghighi M et al., *J Lipid Res* 37, 1468-1480 (1996); Jamil H et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 11991-11995 (1996); Wetterau JR et al., *Science* 282, 751-754 (1998)]. Deshalb erniedrigt eine Hemmung des MTP die Plasmakonzentrationen von Cholesterol und Triglyzeriden in apoB-haltigen Lipoproteinen. Dies konnte in Hamstern und Kaninchen [Wetterau JR et al., *Science* 282, 751-754 (1998)], in heterozygoten MTP-defizienten Mäusen [Raabe M et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 8686-8691 (1998)] und in klinischen Studien am Menschen [Roevens P et al., *Atherosclerosis* 144, 38-39 (1999); Wilder DE, *Drugs Affecting Lipid Metabolism - XIVth International Symposium*, New York, NY, USA, 9-12 September 2001, Abstract; Farnier M, *Drugs Affecting Lipid Metabolism - XIVth International Symposium*, New York, NY, USA, 9-12 September 2001, Abstract] gezeigt werden.

ApoB-haltige Triglyzerid-reiche Lipoproteine und ihre mit Cholesterol angereicherten Überreste (z.B. LDL) sind atherogen and tragen zur Morbidität und Mortalität der koronaren Herzkrankheit bei. Der Zusammenhang zwischen der Konzentration an LDL-Cholesterol (oder an Gesamtcholesterol als nahe verwandter stellvertretender

Parameter) und klinischen Befunden ist allgemein anerkannt. Zahlreiche Interventionsstudien haben eine Verminderung koronarer Ereignisse unter Lipid-senkender Behandlung gezeigt. Ein Vorteil ergab sich in der Sekundärprävention von Patienten sowohl mit erhöhten Cholesterolspiegeln (4S [Anonymous, Lancet 8934, 1383-1389 (1994)], POSCH [Buchwald H et al., Archives of Internal Medicine 11, 1253-1261 (1998)], CDP [Canner PL et al., J.Am.Coll.Cardiol. 6, 1245-1255 (1986)]) als auch mit normalen bis grenzwertigen Cholesterolspiegeln (LIPID [Anonymous, New England Journal of Medicine 19, 1349-1357 (1998)], CARE [Pfeffer MA et al., Journal of the American College of Cardiology 1, 125-130 (1999)], LRC-CPPT [Anonymous, Archives of Internal Medicine 7, 1399-1410 (1992)], Helsinki Heart Study [Frick MH et al., New England Journal of Medicine 20, 1237-1245 (1987)]), und ebenso in der Primärprävention von Personen mit erhöhten Cholesterolspiegeln (WOSCOPS [Shepherd J et al., New England Journal of Medicine 20, 1301-1307 (1995)]) und ohne erhöhte Cholesterolspiegel (AFCAPS [Downs JR et al., JAMA 20, 1615-1622 (1998)]).

In einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse von 17 prospektiven Studien waren erhöhte Triglyzeridspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für koronare Herzkrankheit [Austin MA et al., American Journal of Cardiology 4A, 7B-12B (1998)]. Die ARIC Studie hat gezeigt, daß erhöhte postprandiale Triglyzeridspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose sind, sogar nach Berücksichtigung der im nüchternen Zustand vorliegenden Lipidspiegel [Sharrett AR et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 15, 2122-2129 (1995)]. In den Richtlinien des National Cholesterol Education Program des National Heart, Lung and Blood Instituts der USA (Adult Treatment Panel III, ATP III) werden erhöhte Triglyzerid-Spiegel als unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose und koronare Herzkrankheit angesehen [JAMA 285, 2486-2497 (2001)]. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, daß auch andere mit apoB in Zusammenhang stehende Lipidparameter wie Lp(a) Risikofaktoren für die Entwicklung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen sind [Ridker PM et al., JAMA 270, 2195-2199 (1993); Bostom AG et al., JAMA 276, 544-548 (1996)].

Substanzen, die MTP in der Leber oder im Darm hemmen, sind demzufolge nützlich für die Erniedrigung der Konzentration von apoB-haltigen Lipoproteinen im Plasma. Dies schließt die Zustände allgemeiner und postprandialer Hypercholesterolämie und Hypertriglyzeridämie ein. Ebenfalls eingeschlossen ist die Behandlung erhöhter Spiegel von Lp(a). Weil apoB-haltige Lipoproteine zur Entwicklung der Atherosklerose beitragen, sind diese Substanzen auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen. Ebenso sind sie nützlich zur Behandlung dyslipidämischer Zustände und Komplikationen bei verwandten Erkrankungen wie Diabetes mellitus (Typ II Diabetes), Adipositas und Pankreatitis. Die Hemmung der intestinalen Resorption von Fetten aus der Nahrung durch Inhibitoren des MTP ist nützlich zur Behandlung von Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus, bei denen eine übermäßige Fettaufnahme einen signifikanten Beitrag zur Entwicklung der Krankheit leistet [Grundy SM, Am J Clin Nutr 57(suppl), 563S-572S (1998)].

2. Fibrate

Derivate der Fibrinsäure (Fibrate) stellen eine Substanzklasse von Lipidsenkern dar, die vor allem Triglyzeride im Plasma erniedrigen und das HDL-Cholesterol erhöhen [Miller DB & Spence JD, Clin Pharmacokinet 34, 155-162 (1998)]. Die Effekte auf LDL-Cholesterol dagegen sind weniger ausgeprägt und stärker variabel. Die VA-HIT Studie (Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) hat erstmals gezeigt, daß eine Erhöhung des HDL-Cholesterols Morbidität und Mortalität erniedrigt [New England Journal of Medicine 431, 410-418 (1999)]. Zur Klasse der auf dem Markt befindlichen Fibrate gehören Clofibrat [Kesaniemi YA & Grundy SM, JAMA 251, 2241-2247 (1984)], Bezafibrat [Goa KL et al., Drugs 52, 725-753 (1996)], Ciprofibrat [Turpin G & Bruckert E, Atherosclerosis 124 Suppl, S83-S87 (1996)], Fenofibrat [Balfour JA et al., Drugs 40, 260-290 (1990); Packard CJ, Eur Heart J 19 Suppl A, A62-A65 (1998)] und Gemfibrozil [Spencer CM & Barradell LB, Drugs 51, 982-1018 (1996)].

Die klinischen Wirkungen der Fibrate werden durch Veränderungen in der Transkription von Genen hervorgerufen, die wichtige Rollen im Lipidstoffwechsel spielen.

Den Veränderungen der Transkription liegt die Aktivierung eines Transkriptionsfaktors zugrunde, des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR α). Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) gehören zur Familie der nukleären Hormonrezeptoren. PPAR α , das als erstes identifizierte Mitglied dieser Familie, wird hauptsächlich in Geweben exprimiert, die eine hohe Rate an β -Oxidation aufweisen (Leber, Niere, Herz, Muskel). PPAR α wird durch Fettsäuren in der Nahrung, durch Eicosanoide und pharmakologisch durch Fibrate aktiviert. Mechanistisch gesehen sind Fibrate PPAR α Agonisten [Gervois P et al., Clin Chem Lab Med 38, 3-11 (2000)]. PPAR α vermittelt die Lipid-modifizierenden Wirkungen der Fibrate bei der Behandlung von Hypertriglyzeridämie und Hypoalphalipoproteinämie. PPAR α wird als Hauptregulator des intra-und extrazellulären Lipidstoffwechsels betrachtet. Nach Aktivierung durch Fibrate reguliert PPAR α die Expression des Apolipoprotein C-III Gens herunter und die Expression des Lipoprotein Lipase Gens hoch, was zu einer Verstärkung des VLDL Katabolismus führt. Zusätzlich führt die Aktivierung von PPAR α zu einer Induktion der Gene für Apolipoprotein A-I und A-II, was in einem Anstieg des HDL-Cholesterols resultiert. PPAR α Aktivierung bewirkt auch eine Hochregulation der Gene für die Cholesteroltransporter ABCA-1 und SR-B1 und damit eine Steigerung des reversen Cholesteroltransports.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung besonders wichtig ist die Rolle, die PPAR α beim intrazellulären Lipidstoffwechsel spielt [Everett L et al., Liver 20, 191-199 (2000)]. Aktivierung von PPAR α bedingt eine Erhöhung der Genexpression von Enzymen, die für die β -Oxidation von Fettsäuren benötigt werden. Dazu gehören zunächst Enzyme der Fettsäure-Aktivierung (Acyl-CoA Synthetase, Fettsäurebindende Proteine) und Enzyme, die den Eintritt der Fettsäuren in Mitochondrien vermitteln (Carnitin-Palmitoyl Transferase I). Darüber hinaus werden Enzyme der mitochondrialen β -Oxidation von Fettsäuren induziert (z.B. Acyl-CoA Dehydrogenase, 3-Ketoacyl-CoA Thiolase). Insbesondere in Nagern werden auch Enzyme der peroxisomalen β -Oxidation von Fettsäuren (z.B. Acyl-CoA Oxidase) und der mikrosomalen ω -Oxidation von Fettsäuren (z.B. Cytochrom P450 4A1 (Lauryl ω -Hydroxylase)) hochreguliert.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG

MTP Inhibitoren senken die Nüchternkonzentration von Cholesterol und Triglyzeriden im Blut, indem sie die Sekretion von Lipoproteinen in der Leber (Very Low Density Lipoproteins, VLDL) hemmen. Dabei kommt es zu einer Akkumulation der Lipide in den Hepatozyten (hepatische Steatose). Sobald ein bestimmter Grad an Steatose erreicht ist, führt dies zu einer Schädigung der Leberzellen. Diese Zellschädigung ist an einer Freisetzung intrazellulärer Enzyme erkennbar, die dann vermehrt im Blut auftreten. Zu diesen Enzymen, die eine hepatozelluläre Schädigung anzeigen, gehören die Alanin-Aminotransferase (ALT), die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Glutamatdehydrogenase (GLDH). Die durch hepatische Steatose bedingte Zellschädigung schränkt den Einsatz von wirksamen MTP Inhibitoren sehr stark ein.

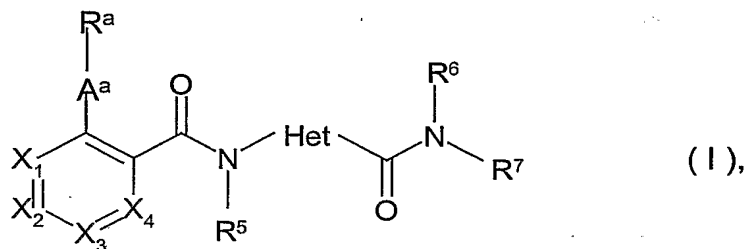
Die vorliegende Erfindung zeigt einen Weg auf, die Mechanismus-bedingten Nebenwirkungen eines MTP Inhibitors in der Leber zu vermindern. Bei Kombination eines MTP Inhibitors mit einem Fibrat wird die β -Oxidation von Fettsäuren in der Leber durch den PPAR α Agonismus des Fibrats stimuliert. Die aus den akkumulierten Triglyzeriden nach Hydrolyse freigesetzten Fettsäuren können damit vermehrt abgebaut werden. Der Gehalt der Leber an Triglyzeriden und freien Fettsäuren sinkt. Die hepatische Steatose wird dadurch auf ein Maß reduziert, das nicht mehr schädlich für die Leberzellen ist. Dies kann an einer Normalisierung der hepatozellulären Enzyme im Blut erkannt werden. Auf diese Weise kann die effektive Lipidsenkung, die MTP Inhibitoren im Blut hervorrufen, ohne toxische Nebenwirkungen in der Leber erhalten werden.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung besteht darin, daß sich die Wirkungen von MTP Inhibitoren und Fibraten auf Lipide im Blut ergänzen. Die Senkung von Cholesterol und Triglyzeriden kann durch Kombination der beiden Wirkstoffklassen verstärkt werden. Darüber hinaus ist es eine spezielle Eigenschaft der Fibrate, das HDL-Cholesterol zu erhöhen. Dies ermöglicht es, die Wirksamkeit von MTP Inhibitoren auf Senkung von Triglyzeriden und atherogenem Cholesterol in Apolipoprotein B-halti-

gen Lipoproteinen mit einer erwünschten Erhöhung des HDL-Cholesterols durch Fibrate zu kombinieren.

Die Erfindung bezieht sich allgemein auf die Kombination eines beliebigen MTP Inhibitors mit einem beliebigen Fibrat zur Verhinderung der Mechanismus-bedingten Lebertoxizität von MTP Inhibitoren. Dabei wird gleichzeitig die erwünschte Wirkung des MTP Inhibitors verstärkt.

Erfindungsgemäß können beispielsweise MTP Inhibitoren der allgemeinen Formel I



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, verwendet werden.

In der allgemeinen Formel I bedeuten

X₁ die Gruppe CR¹,

X₂ die Gruppe CR²,

X₃ die Gruppe CR³ und

X₄ die Gruppe CR⁴ oder

eine oder zwei der Gruppen X₁ bis X₄ jeweils ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X₁ bis X₄ drei oder zwei der Gruppen CR¹ bis CR⁴,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen R^1 bis R^4 unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- (C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R^1 bis R^4 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei R^4 zusätzlich zusammen mit R^5 die Bedeutung einer $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

A^a eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -OCH₂-, -CH₂O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO₂- oder -SO₂-NH-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A^a nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^a verknüpft ist,

R^a eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkyl- oder C_{1-4} -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können und

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-acetylamino-, Propionylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfo-

nylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH₂- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₂- Gruppe durch eine -CO-NR⁸- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₃- Gruppe durch eine -CO-NR⁸-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

Het eine über zwei Kohlenstoffatome oder, sofern Het eine 2-bindige Pyrrolgruppe bedeutet, auch über ein Kohlenstoff- und das Imino-Stickstoffatom, wobei letzteres mit der benachbarten Carbonylgruppe in Formel (I) verknüpft ist, gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe R⁹ substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe R⁹ substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

wobei R⁹ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₁₋₅-Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte –C₂₋₃-Alkylgruppe, eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder R⁹ zusammen mit R⁶ eine –(CH₂)_p– Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-

- 12 -

acetylamino, Propionylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als ein Heteroatom enthaltenden 5-gliedrigen monocyclischen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

R⁷ eine C₁₋₉-Alkylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte, einfach, zweifach oder dreifach ungesättigte C₃₋₉-Alkenyl- oder C₃₋₉-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindungen von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert sind,

eine geradkettige C₂₋₆-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C₃₋₇-Cycloalkylrest substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₅-Alkoxy-, C₁₋₅-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₅-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzoylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl-, C₁₋₆-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C₁₋₅-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)amino-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder C₁₋₅-Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl-, oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarboxyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₂₋₅-alkenyl-CH₂-, Phenyl-C₂₋₅-alkinyl-CH₂-, Heteroaryl-C₂₋₅-alkenyl-CH₂- oder Heteroaryl-C₂₋₅-alkinyl-CH₂-Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil sowie der Heteroarylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-, Heteroaryl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die Disubstitution durch zwei aromatische Gruppen ausgeschlossen ist,

wobei Heteroaryl eine über ein Kohlenstoff-oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

die im C₁₋₃-Alkylteil gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe substituierte Gruppe R^b-A^b-E^b-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^b eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A^b eine Bindung, eine -CH₂-, -(CH₂)₂-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

- 17 -

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-,

C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexyl-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C₁₋₃-Alkylgruppen ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-yl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C₁₋₃-Alkylgruppen ersetzt sein können oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH₂- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₂- Gruppe durch eine -CO-NR⁸- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₃- Gruppe durch eine -CO-NR⁸-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

A^b eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH₂-, -(CH₂)₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH-, -CH=CH- oder -C≡C-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A^b nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^b verknüpft ist,

E^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluor-methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-,

Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-,
 Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-,
 Propionyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl,
 Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder
 Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe,

die im C₁₋₃-Alkylteil gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe
 substituierte Gruppe R^c-A^c-E^c-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^c die vorstehend für R^b erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine
 Bezugnahme auf A^b durch eine Bezugnahme auf A^c zu ersetzen ist,

A^c die vorstehend für A^b erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine
 Bezugnahme auf R^b durch eine Bezugnahme auf R^c zu ersetzen ist,

E^c eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein
 Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei das
 Iminostickstoffatom der Heteroarylengruppe nicht mit einem Heteroatom der
 Gruppe A^c verknüpft ist und wobei die Heteroarylengruppe

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,
 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe
 oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom
 oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe
 und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen, ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Heteroarylengruppen sowie an die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylengruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylengruppen über den heteroaromatischen oder/und den carbocyclischen Teil gebunden sein können,

und wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder R⁶ und R⁷ zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

eine -CH₂-CH₂-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Cyano-, Phenyloxy- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei eine Disubstitution mit der letztgenannten Gruppe ausgeschlossen ist,

wobei die vorstehend genannten Phenyloxy- und Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen im Phenylteil ihrerseits durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder jeweils das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch eine terminal durch eine Phenyl-, Cyano-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-C₁₋₃-Alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyano-, Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe disubstituiert sein kann oder

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

eine Methylengruppe in Position 1 in einer n-Butyl-, n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkylgruppen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-,

Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die resultierenden aromatischen Gruppen und Molekülteile maximal disubstituiert sind,

die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C₁₋₃-Alkyl- und Alkoxygruppen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

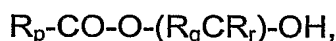
die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde.

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und somit in Form eines Prodrug-Restes vorliegen. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-

carbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R_p eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₈-Alkyloxy-, C₅₋₇-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe,

R_q ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_r ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe beispielsweise eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoyl-

gruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert.-Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, R_p-CO-O-(R_qCR_t)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)-O-CO-Gruppe, in denen R_p bis R_r wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_s und R_t, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen

X₁ bis X₄ wie oben erwähnt definiert sind,

A^a eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

eine der Gruppen $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ oder $-\text{SO}_2-\text{NH}-$,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A^a nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^a verknüpft ist,

R^a eine Phenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkyl- oder C_{1-4} -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Phenyl und Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe, durch eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(\text{C}_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetylamino-, N- $(\text{C}_{1-3}$ -Alkyl)-acetylamino-, Acetyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH₂- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₂- Gruppe durch eine -CO-NR⁸- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₃- Gruppe durch eine -CO-NR⁸-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

Het eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

- 28 -

eine durch die Gruppe R^9 substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe R^9 substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

wobei R^9 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder C_{1-5} -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder R^9 zusammen mit R^6 eine $-(CH_2)_p$ - Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, durch eine Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-acetylamino, Acetyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino-carbonylgruppe substituiert sein können,

R^6 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R^7 eine C_{1-6} -Alkylgruppe,

eine geradkettige C₂₋₆-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C₃₋₇-Cycloalkylrest substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine C₁₋₅-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₅-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzoylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder C₁₋₅-Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen sowie die Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Acetyl-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Phenyl- C_{2-3} -alkenylen- CH_2 - oder Phenyl- C_{2-3} -alkinylen- CH_2 -Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Thiazolylgruppe substituiert sein kann,

die im C_{1-3} -Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R^b - A^b - E^b - C_{1-3} -alkyl-, in der

R^b eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino-, Acetyl-amino-, Acetyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A^b eine Bindung, eine $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

- 32 -

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in 4-Stellung eines Cyclohexylrests durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe- oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylen-dioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH₂- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann

A^b eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH₂-, -(CH₂)₂-, -C≡C-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A^b nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^b verknüpft ist, und

E^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R^c-A^c-E^c-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^c die vorstehend für R^b erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf A^b durch eine Bezugnahme auf A^c zu ersetzen ist,

A^c eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH₂-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -NH-CO-, -CO-NH- oder Carbonylgruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe A^c nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^c verknüpft ist, und

E^c eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei das Iminostickstoffatom der Heteroarylengruppe nicht mit einem Heteroatom der Gruppe A^c verknüpft ist und wobei die Heteroarylengruppe

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeuten,

oder R⁶ und R⁷ zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und eine -CH₂-CH₂-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe oder durch eine im Phenylteil gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-,

Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino- oder Cyanogruppe substituierte Phenyloxy- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann oder

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyano- gruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine

unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Imino-
gruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und
deren Salze.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen

X₁ die Gruppe CR¹,

X₂ die Gruppe CR²,

X₃ die Gruppe CR³ und

X₄ die Gruppe CR⁴ oder

eine der Gruppen X₁ bis X₄ ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X₁ bis
X₄ drei der Gruppen CR¹ bis CR⁴,

wobei R¹, R², R³ und R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen R¹ bis R⁴ unabhängig voneinander jeweils ein
Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-,
Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellen und die
restlichen der Gruppen R¹ bis R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei R⁴ zusätzlich zusammen mit R⁵ die Bedeutung einer -(CH₂)_n-Brücke
annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

A^a eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH₂-, -(CH₂)₂-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe R^a in Formel (I) verknüpfte -NH-CH₂-, -NH-CO-, -NH-SO₂-Gruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe A^a nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^a verknüpft ist,

R^a eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH₂-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NR⁸-Gruppe ersetzt sein kann oder

- 39 -

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte $-(CH_2)_3-$ Gruppe durch eine $-CO-NR^8-CO-$ Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R^8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

Het eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe R^9 substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe R^9 substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

wobei R^9 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylcarbonylgruppe bedeutet oder R^9 zusammen mit R^6 eine $-(CH_2)_p-$ Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine Pyridinyl- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetyl-amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

R^6 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R⁷ eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine geradkettige C₂₋₆-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine terminal durch einen C₃₋₇-Cycloalkylrest substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine C₁₋₅-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-methyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-C₁₋₂-alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi- oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₃₋₅-Cycloalkylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und

die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₂₋₃-alkinyl-CH₂-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

die im C₁₋₃-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R^b-A^b-E^b-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A^b eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C₁₋₃-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A^b eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH₂-, -NH-, -O-CH₂-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

E^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R^c-A^c-E^c-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^c eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

- 44 -

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A^c eine Bindung,

E^c eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

oder R⁶ und R⁷ zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine –CH₂-CH₂-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, wobei

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen

X_1 die Gruppe CR^1 ,

X_2 die Gruppe CR^2 ,

X_3 die Gruppe CR^3 und

X_4 die Gruppe CR^4 oder

eine der Gruppen X_1 bis X_4 ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X_1 bis X_4 drei der Gruppen CR^1 bis CR^4 ,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen R^1 bis R^4 unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-,

- 47 -

Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R¹ bis R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei R⁴ zusätzlich zusammen mit R⁵ die Bedeutung einer -(CH₂)_n-Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

A^a eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH₂-, -(CH₂)₂-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe R^a in Formel (I) verknüpfte -NH-CH₂-, -NH-CO-, -NH-SO₂-Gruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe A^a nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^a verknüpft ist,

R^a eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

- 48 -

in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte $-\text{CH}_2-$ Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte $-(\text{CH}_2)_2-$ Gruppe durch eine $-\text{CO}-\text{NR}^8-$ Gruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte $-(\text{CH}_2)_3-$ Gruppe durch eine $-\text{CO}-\text{NR}^8-\text{CO}-$ Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R^8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

Het eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylengruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

an einem Stickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

R^6 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R^7 eine terminal durch einen C_{3-7} -Cycloalkylrest substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine C_{1-5} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-methyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino-, Phenyl- C_{1-2} -alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder

tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₃₋₅-Cycloalkylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, die

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₂₋₃-alkinyl-CH₂-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylen-Gruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

die im C₁₋₃-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R^b-A^b-E^b-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A^b eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe und einen Substituenten

- 51 -

ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C₁₋₃-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A^b eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH₂-, -NH-, -O-CH₂-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

E^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R^c-A^c-E^c-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^c eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A^c eine Bindung,

E^c eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 53 -

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

oder R⁶ und R⁷ zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine -CH₂-CH₂-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, wobei

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen

X_1 die Gruppe CR^1 ,

X_2 die Gruppe CR^2 ,

X_3 die Gruppe CR^3 und

X_4 die Gruppe CR^4 ,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine der Gruppen R^1 bis R^4 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R^1 bis R^4 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

A^a eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-NH-$, oder $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$ Gruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Gruppe A^a nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^a verknüpft ist,

R^a eine Phenyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl- oder 4-Pyridinylgruppe,

eine 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe,

wobei das Stickstoffatom der Pyrrolylgruppe durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe

R^5 ein Wasserstoffatom,

Het eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylengruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

an einem Stickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

R^6 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R^7 die Gruppe R^d-CH_2- oder $R^d-CH_2-CH_2-$, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine Cyclopropylgruppe ersetzt sein kann und in denen

R^d eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl-, 4-Pyridinyl-, 2-Pyrimidinyl- oder 5-Pyrimidinylgruppe,

wobei die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Fluormethoxygruppe substituiert sein können,

bedeutet,

eine Phenyl- $C\equiv C-CH_2$ -Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

die Gruppe $R^b-A^b-E^b-CH_2-$, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und in der

R^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Methoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A^b eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxadiazol- oder Thiadiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl- oder 4-Pyridazinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, auch disubstituiert sein können,

eine C₅₋₆-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung der Cyclopentylgruppe oder in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

oder eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-[3-(4-Methylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-(4'-Methoxycarbonylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säureamid,

N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-[4-(Pyridin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-fluorbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-methylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-(4'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid,

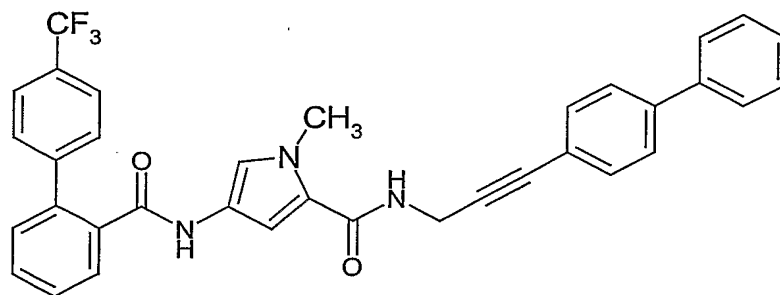
N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid,

N-[3-(4-tert.Butylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid,

N-[4-(5-Dimethylaminopyridin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,
 N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,
 N-[4-(4-Methylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid,
 N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,
 N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,
 N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und
 N-[4-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid
 sowie deren Salze.

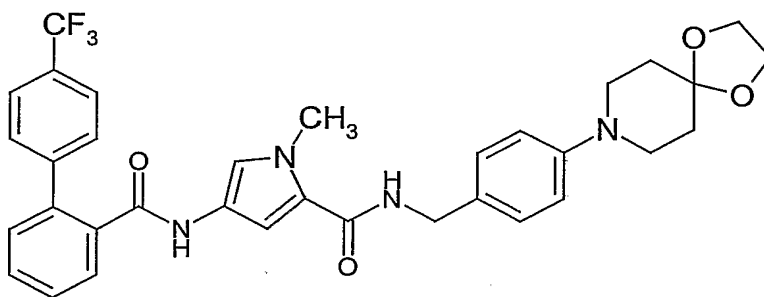
Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind für die erfindungsgemäße Kombination ganz besonders geeignet:

(a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

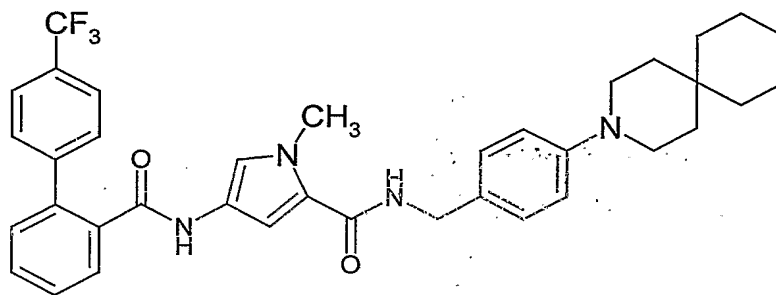


(b) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

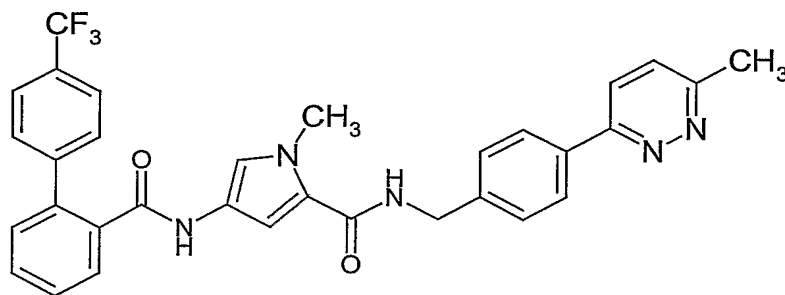
- 62 -



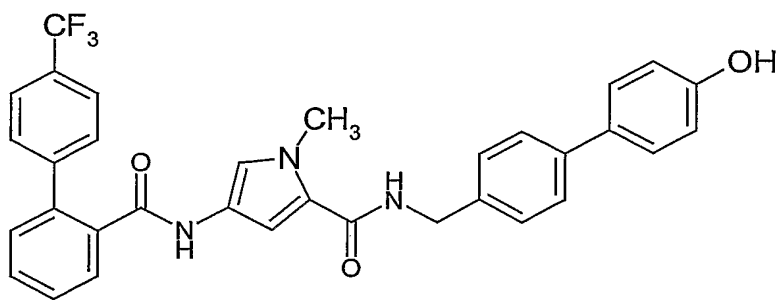
(c) N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



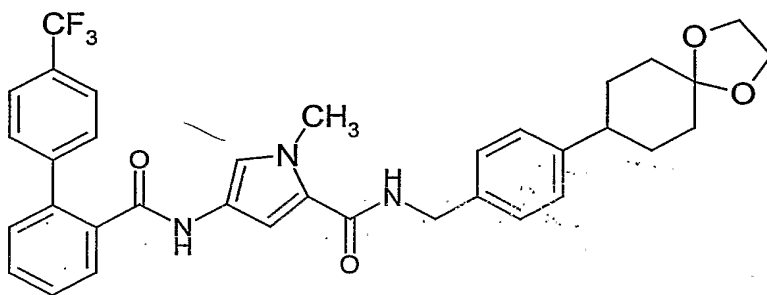
(d) N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



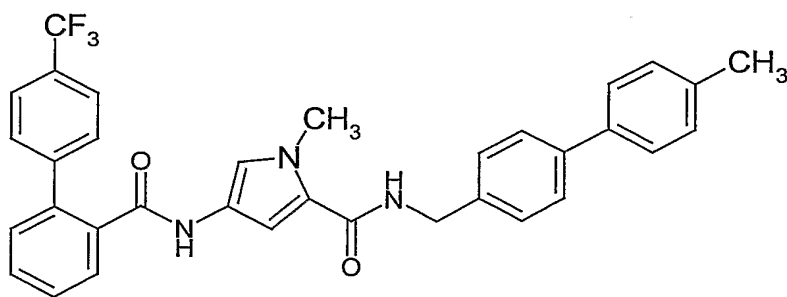
(e) N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



(f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

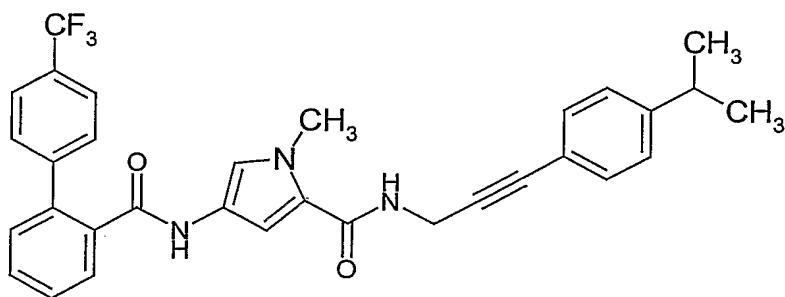


(g) N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

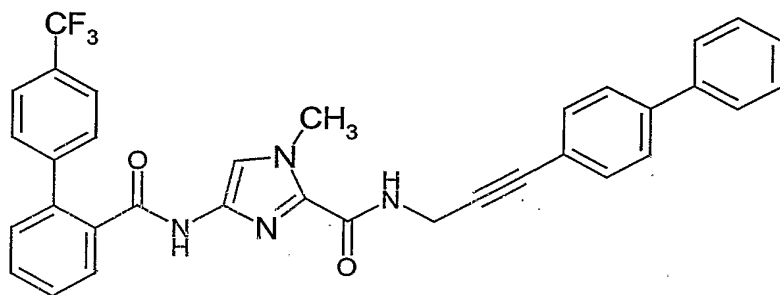


(h) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

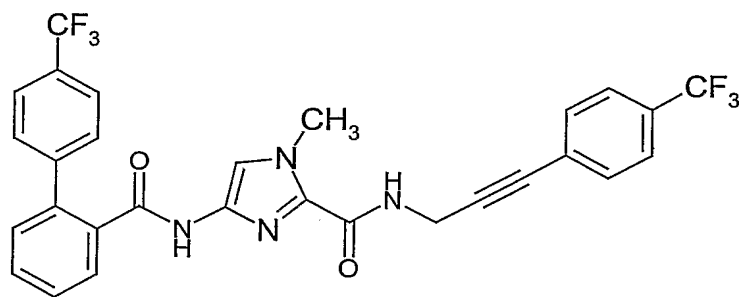
- 64 -



(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

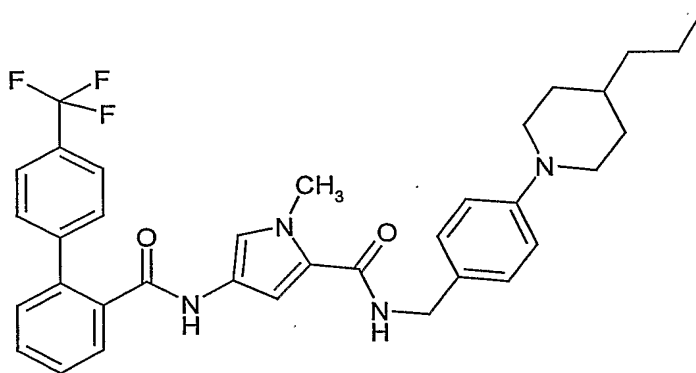


(j) N-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid



und

(k) N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid



2

sowie deren Salze, insbesondere jedoch

(a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(c) N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-tri-fluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säureamid,

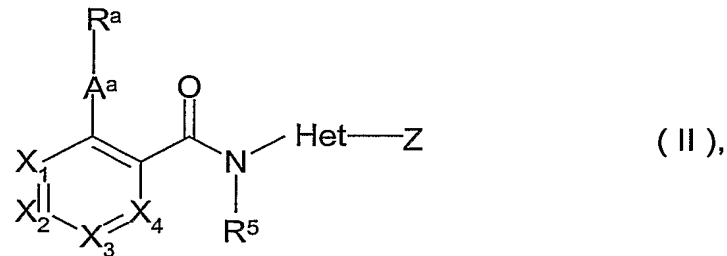
(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid und

k) N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

sowie deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

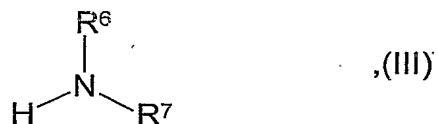
a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X_1 bis X_4 , R^a , A^a , R^5 und Het wie eingangs erwähnt definiert sind und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



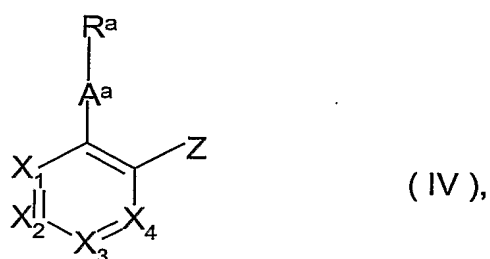
in der

R^6 und R^7 wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel II in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels, z. B. Propanphosphonsäurecycloanhydrid oder 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluol-

sulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclo-hexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionylidiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

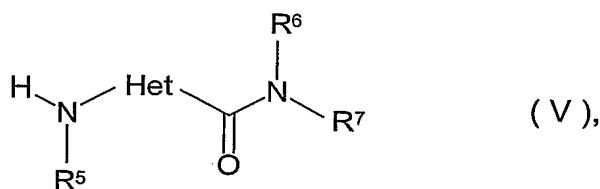
b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X₁ bis X₄, R^a und A^a wie eingangs erwähnt definiert sind und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R⁵ bis R⁷ und Het wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung kann entsprechend den vorstehend bei Verfahren (a) genannten Bedingungen erfolgen.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung

oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Imino-Gruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine olefinische Doppelbindung oder eine C-C-Dreifachbindung enthält, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Alkyl- oder Alkylenverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlen-

stoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-

- 70 -

phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Amidierung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche katalytische Hydrierung wird mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert. Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auf-

trennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

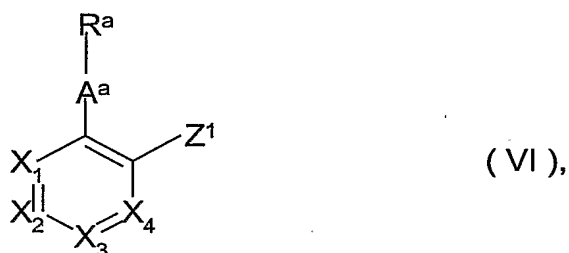
Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthyl-oxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

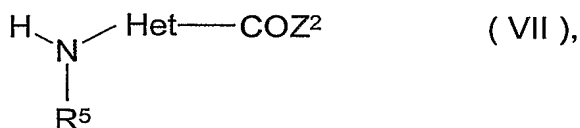
Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der X_1 bis X_4 , A^a und R^a wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^1 eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



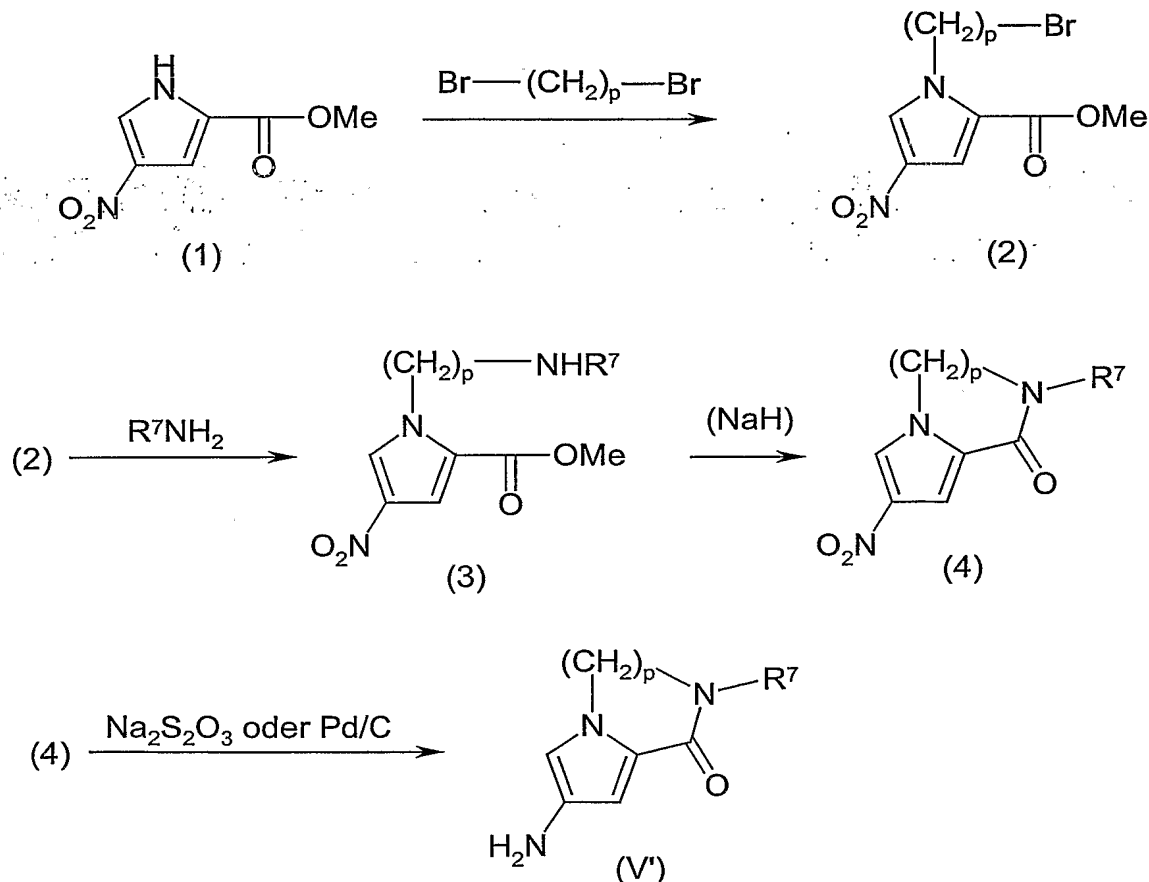
in der R^5 und Het wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^2 ein Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

Die Amine der allgemeinen Formel III sind literaturbekannt oder nach literaturbekannten Verfahren zugänglich.

Die aromatischen oder heteroaromatischen Carbonsäuren gemäß der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt oder lassen sich mittels literaturbekannter Verfahren aus entsprechenden Aryl- oder Heteroaryl-Edukten herstellen.

Die Amino-heteroarylcarbonsäureamide gemäß der allgemeinen Formel V sind ebenfalls literaturbekannt oder lassen sich in einfacher Weise aus gegebenenfalls substituierten Amino-heteroarylcarbonsäuren durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen oder aus Nitro-heteroarylcarbonsäuren durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen und anschließender Reduktion der Nitrogruppe herstellen.

Ausgangsverbindungen der Formel V', in denen Het eine 5-gliedrige Heteroarylen-Gruppe bedeutet, die eine durch die Gruppe R^9 substituierte Iminogruppe enthält, wobei R^9 zusammen mit R^6 eine $-(CH_2)_p-$ Brücke darstellt, erhält man beispielsweise analog dem folgenden Syntheschema:



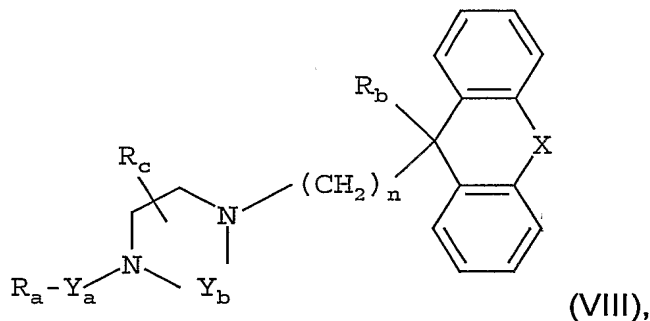
Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyze-

rid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht werden:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierte Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400 μM Phosphatidylcholin, 75 μM Cardiolipin und 10 μM [^{14}C]-Triolein (68,8 $\mu\text{Ci/mg}$). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5 μM Triolein und 15 μM [^3H]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultraschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultraschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500 μl einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität von [^3H] und [^{14}C] wurde durch Flüssigkeits-Szintillations-Messung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglyzerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet.

Eine zweite erfindungsgemäße Ausführungsform betrifft Kombinationen enthaltend MTP Inhibitoren der allgemeinen Formel VIII



die aus der WO 01/47899 bereits bekannt sind, sowie deren Isomere und deren Salze verwendet werden. Auf die WO 01/47899 wird diesbezüglich vollinhaltlich Bezug genommen.

In der allgemeinen Formel VIII bedeuten

n die Zahl 2, 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe,

Y_a eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

Y_b die Gruppe -(CH₂)_m-, wobei m die Zahl 2 oder 3 bedeutet und in der ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine mit einem Stickstoffatom verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

R_a eine C₁₋₆-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy- oder Aminogruppe, wobei die Aminogruppe durch C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₄-alkyl- oder Phenylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Phenoxy- oder Heteroarylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder

C₁₋₄-Alkylcarbonyloxygruppe substituierte C₁₋₉-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, durch ein oder zwei Phenylgruppen, durch eine Naphthyl-, Fluorenyl-, Phenoxy-, Heteroaryl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl-, Tetrahydronaphthylcarbonyl-, Phenoxy-carbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe, eine C₁₋₉-Alkylcarbonylgruppe, die im Alkylteil durch ein oder zwei Phenylgruppen, durch eine Naphthyl-, Fluorenyl-, Phenoxy-, Heteroaryl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylcarbonylgruppe,

wobei alle vorstehend unter R_a erwähnten Phenyl-, Naphthyl- und Heteroarylteile jeweils durch die Reste R₁ und R₂ substituiert sein können, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Cyano-, C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- und

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteilen der Reste R₁ und R₂ die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

oder wobei alle vorstehend unter R_a erwähnten Phenylteile jeweils durch drei Chlor- oder Bromatome oder durch drei bis fünf Fluoratome substituiert sein können,

R_b eine Carboxy-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe oder eine R₃NR₄-CO-Gruppe, in der

R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₆-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C₁₋₃-Alkylteil einer C₁₋₃-Alkylamino-Gruppe durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-, C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I zusätzlich durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, oder

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein oder zwei Stickstoffatome oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Stickstoffatom zu verstehen ist,

wobei an die vorstehend genannten Heteroarylgruppen über eine Vinylengruppe jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann,

und wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnte Carboxygruppe außerdem durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein kann,

und alle vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, geradkettig oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde.

Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel VIII sind in Kombination mit Fibraten, insbesondere mit Fenofibrat, besonders wertvoll und daher erfindungsgemäß bevorzugt:

9-{4-[4-(4-Trifluormethyl-phenylacetyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-(4-{4-[2-Phenyl-butyryl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-(4-{4-(3-Phenylpropionyl)-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-{4-[4-(4-Phenyl-buteryl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-(4-{4-(4-(Pyridin-2-yl-acetyl)-piperazino)-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-(4-{4-[2-Oxo-2-phenyl-acetyl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-(4-{4-[(2,4-Dichlorphenyl)-acetyl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform betrifft Kombinationen einer der folgenden MTP-Inhibitoren mit Fibraten, insbesondere mit Fenofibrat:

(a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(c) N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid oder

k) N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amidsowie deren Salze.

Darüber hinaus können beispielsweise auch folgende MTP Inhibitoren erfindungsgemäß verwendet werden:

9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid (BMS-201038; Verbindung 9 aus Wetterau JR et al., Science 282, 751-754 (1998); Verbindung 1 aus Robl JA et al., J Med Chem 44, 851-856 (2001))

9-[4-[2,5-Dimethyl-4-[[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonyl]amino]-1H-benzimidazol-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid (BMS-212122; Verbindung 3g aus Robl JA et al., J Med Chem 44, 851-856 (2001))

2(S)-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-1(R)-phenylethyl)acetamid (Implitapide, BAY-13-9952; Sorbera LA et al., Drugs of the Future 25 (11): 1138-1144 (2000))

2-Cyclopentyl-2-{4-[(2,4-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-9-yl)methyl]phenyl}-2'-phenylacetohydrazid (WO 00/71502)

2-{4-[(2,4-Dimethylpyrimido[1,2-a]indol-10-yl)methyl]phenyl}-3-methyl-2'-phenylbutanhydrazid (WO 01/74817)

(-)-[2S-[2 α ,4 α (S*)]]-4-[4-[4-[4-[[2-(4-Chlorphenyl)-2-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on (R-103757; Verbindung 40 aus WO 96/13499) sowie deren Sulfoxide wie z.B. (-)-[2S-[2 α ,4 α (S*)]]-4-[4-[4-[4-[[2-(4-Chlorphenyl)-2-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfonyl]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on usw. (WO 00/37463)

Verbindungen aus WO 00/05201:

(S)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid (Beispiel 13b)

(R)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methoxycarbonylamino-indan-5-yl)-amid (Beispiel 13i)

sowie (S)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methoxycarbonylamino-indan-5-yl)-amid

(R)-4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid (Beispiel 13al)

sowie (S)-4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid

6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-dimethylaminocarbonylamino-indan-5-yl)-amid (Beispiel 2ey)

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid (CP-346086; WO 97/41111 und WO 96/40640)

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2-acetylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid (CP-395919; WO 98/23593 und EP 0 887 345)

Als Fibrate können erfindungsgemäß beispielsweise folgende Verbindungen verwendet werden (Internationale Freinamen):

Bezafibrat

Ciprofibrat

Clofibrat

Fenofibrat

Gemfibrozil

Die in der Erfindung allgemein und speziell genannten Substanzen werden systemisch verabreicht, z.B. oral oder parenteral. Bevorzugt ist die orale Gabe. Sie können in systemische Formulierungen wie Tabletten, Kapseln, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Injektionsformulierungen oder dergleichen eingeschlossen werden. Geeignete pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe, die zusammen mit den Substanzen dieser Erfindung eingesetzt werden können, sind beispielsweise inerte feste Füllstoffe oder verdünnende Mittel sowie sterile wässrige oder organische Lösungen. Falls notwendig können weitere Stoffe den pharmazeutischen Zusammensetzungen beigelegt werden, wie beispielsweise Anti-Oxidantien, Gleitmittel, Puffer, Duftstoffe und Süßstoffe.

MTP Inhibitoren und Fibrate können entweder in getrennten systemischen Formulierungen oder in einer gemeinsamen Formulierung verabreicht werden.

Die Dosierung, in der eine Substanz dieser Erfindung an warmblütige Tiere einschließlich des Menschen verabreicht wird, kann entsprechend dem physischen Zustand variiert werden. Dies schließt eine Berücksichtigung von beispielsweise

Alter, Gewicht, Geschlecht, Rasse und allgemeinem Gesundheitszustand ein. Die Dosierung wird weiterhin durch die Art der Verabreichung bestimmt.

Im allgemeinen wird die tägliche Dosis des MTP Inhibitors zwischen etwa 0,5 mg und etwa 500 mg liegen, bevorzugt zwischen 1 mg und 200 mg. Besonders bevorzugt ist der Bereich zwischen 1 mg und 50 mg. Diese Menge kann als Einmalgabe oder aufgeteilt auf mehrere Gaben verabreicht werden.

Im allgemeinen wird die tägliche Dosis des Fibrats zwischen etwa 50 mg und etwa 5000 mg liegen, bevorzugt zwischen 50 mg und 1000 mg. Besonders bevorzugt ist der Bereich zwischen 50 und 600 mg. Diese Menge kann als Einmalgabe oder aufgeteilt auf mehrere Gaben verabreicht werden.

Testbeschreibung

Die Wirksamkeit der Kombination eines MTP Inhibitors mit einem Fibrat und der Einfluß auf hepatische Steatose und Lebertoxizität kann auf folgende Art und Weise in vivo getestet werden. Hyperlipämische Ratten (z.B. der Rattenstamm fa/fa) erhalten die Wirksubstanzen als Suspension in 0,45% NaCl und 5% Polyethylenglycol 400 oral mit einer Schlundsonde appliziert (5 ml/kg KGW). Die Applikationen können einmal oder mehrmals am Tag erfolgen für eine Dauer von 4 Tagen, alternativ auch über einen längeren Zeitraum. Am Tag nach der letzten Applikation werden Blutproben durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen und Plasma präpariert. Im Plasma werden die Konzentrationen an Cholesterol und Triglyzeriden sowie die Aktivitäten der Leberenzyme (z.B. ALT, AST, GLDH) nach wohlbekannten Methoden der klinischen Chemie bestimmt. Diese Substrate und Enzyme im Plasma können beispielsweise mit einem HITACHI 917 Automatic Analyzer gemessen werden, wobei Reagenzien der Fa. Roche Diagnostics (Mannheim) entsprechend den folgenden Protokollen von Roche Diagnostics verwendet werden:

ALT: BM/HITACHI 917/Keysys No. 1876805

AST: BM/HITACHI 917/Keysys No. 1876848

GLDH: Glutamat-Dehydrogenase, Nr. 1929992

Cholesterol: BM/HITACHI 917, Boehringer Mannheim System Nr. 1 491 458

Triglyzeride: BM/HITACHI 917, Boehringer Mannheim System Nr. 1 730 711.

Zusätzlich kann die Leber entnommen werden, um die hepatische Steatose durch Messung des Lipidgehalts (Triglyzeride, freie Fettsäuren, Cholesterol) in diesem Organ zu ermitteln. Dazu werden 200 mg Leber nach Zusatz von 2 ml Isopropanol homogenisiert und für 10 min unter Schütteln extrahiert. Der Extrakt wird für 10 min bei 4°C und 4000 Upm zentrifugiert und ein Aliquot des Überstandes zur Bestimmung der Lipidparameter eingesetzt. Die Messung der Lipide in der Leber erfolgt mit kommerziell erhältlichen Test-Kits nach Angaben des Herstellers (für Triglyzeride: Triglyzerid-Duo S der Fa. BIOMED Labordiagnostik GmbH, Oberschleißheim; für Cholesterol: Cholesterin-Duo S der Fa. BIOMED Labordiagnostik GmbH, Oberschleißheim; für freie Fettsäuren: NEFA C der Fa. Wako Chemicals GmbH, Neuss).

Beschreibung der Zeichnungen

Die Figuren 1a und 1b stellen den Befund des ersten pharmakologischen Beispiels (Beispiel A) graphisch dar. Figur 1a zeigt den Plasma-Gehalt an Cholesterol nach Gabe eines MTP-Inhibitors allein (M), nach Gabe eines Fibrats allein (F) bzw. nach Gabe einer Kombination von MTP-Inhibitor und Fibrat (M + F) sowie den entsprechenden Gehalt einer nicht-behandelten Kontrollgruppe. Figur 1b zeigt den Plasma-Gehalt an Triglyceriden nach Gabe eines MTP-Inhibitors allein (M), nach Gabe eines Fibrats allein (F) bzw. nach Gabe einer Kombination von MTP-Inhibitor und Fibrat (M + F) sowie den entsprechenden Gehalt einer nicht-behandelten Kontrollgruppe. Die Zahlen über den Balken des Diagramms geben jeweils die prozentualen Änderungen gegenüber der Kontrollgruppe an.

Die Figuren 2a und 2b beziehen sich ebenfalls auf das erste pharmakologische Beispiel (Beispiel A) und zeigen anhand der Aktivität von Alanin-Aminotransferase (ALT, Figur 2a) bzw. Glutamatdehydrogenase (GLDH, Figur 2b) im Blutplasma, die ein charakteristisches Anzeichen für die Schädigung von Leberzellen sind, die Nebenwirkungen einer Verabreichung eines MTP-Inhibitors allein (M), eines Fibrats allein (F) und einer Kombination aus MTP-Inhibitor und Fibrat (M + F) im Vergleich

zu einer Kontrollgruppe. Die Zahlen über den Balken des Diagramms geben die Steigerung gegenüber der Kontrollgruppe an.

Die Figuren 3a und 3b geben den Gehalt an Triglyceriden bzw. an freien Fettsäuren in der Leber wieder, der sich nach Verabreichung eines MTP- Inhibitors allein (M), einer Fibrats allein (F) bzw. einer Kombination aus MTP-Inhibitor und Fibrat (M + F) gemäß dem pharmakologischen Beispiel B im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ergibt.

Beispiel A

Weibliche fa/fa Ratten im Alter von 33 Wochen wurden entweder viermal mit einem MTP Inhibitor behandelt (einmal täglich, orale Applikation um 7 Uhr) oder achtmal mit einem Fibrat (zweimal täglich, orale Applikation um 7 Uhr und um 16 Uhr). Eine dritte Gruppe erhielt sowohl den MTP Inhibitor als auch das Fibrat. Bei dem MTP Inhibitor handelte es sich um 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]-piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid in einer Dosierung von 1 mg/kg. Das Fibrat war Bezafibrat in einer Dosierung von 100 mg/kg. 24 Stunden nach der letzten Gabe des MTP Inhibitors bzw. 15 Stunden nach der letzten Gabe des Fibrats wurde den Tieren Blut entnommen und im Plasma Cholesterol, Triglyzeride und Leberenzyme gemessen. Gegenüber der Kontrollgruppe, die zweimal am Tag mit Vehikel behandelt worden war, senkte der MTP Inhibitor die Triglyzeride im Plasma um 84%, das Fibrat um 56% und die Kombination von beiden um 91%. Cholesterol im Plasma wurde durch den MTP Inhibitor um 29% gesenkt, durch das Fibrat um 47% und durch die Kombination um 76%. Dies zeigt, daß sich die Wirkungen von MTP Inhibitor und Fibrat auf die Lipidspiegel im Plasma ergänzen (Figuren 1a und 1b). Die Zahlen über den Balken des Diagramms geben die prozentuale Änderung gegenüber der Kontrollgruppe an.

Die Nebenwirkungen des MTP Inhibitors auf die Leber werden deutlich an einer 5,2-fachen Steigerung der ALT Aktivität und einer 7,7-fachen Steigerung der GLDH Aktivität im Blutplasma gegenüber der Kontrollgruppe. Durch Kombination mit dem Fibrat werden diese Steigerungen entweder vollständig normalisiert (ALT) oder

deutlich reduziert (GLDH) (Figuren 2a und 2b). Die horizontale Linie im Diagramm zeigt das dreifache des Wertes der Kontrollgruppe an und wird als Grenzwert für eine eindeutig toxische Nebenwirkung interpretiert. Die Zahlen über den Balken des Diagramms geben die Steigerung gegenüber der Kontrollgruppe an.

Beispiel B

Weibliche fa/fa Ratten im Alter von 38 Wochen wurden entweder viermal mit einem MTP Inhibitor behandelt (einmal täglich, orale Applikation um 7 Uhr) oder achtmal mit einem Fibrat (zweimal täglich, orale Applikation um 7 Uhr und um 16 Uhr). Eine dritte Gruppe erhielt sowohl den MTP Inhibitor als auch das Fibrat. Bei dem MTP Inhibitor handelte es sich um 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid in einer Dosierung von 0,3 mg/kg. Das Fibrat war Bezafibrat in einer Dosierung von 100 mg/kg. 24 Stunden nach der letzten Gabe des MTP Inhibitors bzw. 15 Stunden nach der letzten Gabe des Fibrats wurde den Tieren die Leber entnommen und darin der Gehalt an Triglyzeriden und freien Fettsäuren bestimmt. Der MTP Inhibitor führt zu einem Anstieg der Triglyzeride und der freien Fettsäuren in der Leber (Figuren 3a und 3b). Durch Kombination mit dem Fibrat wird die durch den MTP Inhibitor verursachte Lipidakkumulation um etwa 50% (Triglyzeride in der Leber) oder um etwa 80% (freie Fettsäuren in der Leber) gesenkt.

Beispiel C

Männliche fa/fa Ratten im Alter von 32 Wochen wurden entweder viermal mit einem MTP Inhibitor behandelt (einmal täglich, orale Applikation ca. zwischen 7 und 8 Uhr) oder achtmal mit einem Fibrat (zweimal täglich, orale Applikation ca. zwischen 7 und 8 Uhr und um 16 Uhr). Eine weitere Gruppe erhielt sowohl den MTP Inhibitor als auch das Fibrat. Bei dem MTP Inhibitor handelte es sich um N-[4-(3-Aza-spiro-[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid (Verbindung (c)) in einer Dosierung von 10 mg/kg. Das Fibrat war Fenofibrat in einer Dosierung von 100 mg/kg. 24 Stunden nach der letzten Gabe des MTP Inhibitors bzw. 15 Stunden nach der letzten Gabe von

Fenofibrat wurde den Tieren Blut entnommen und im Plasma Cholesterol, Triglyzeride und Leberenzyme gemessen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf die Lipidwerte im Plasma sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Behandlung	Plasma Cholesterol [mM], MW \pm SEM	Plasma Triglyzeride [mM], MW \pm SEM
Kontrolle	12,0 \pm 1,9	15,3 \pm 5,6
Verbindung (c) 10 mg/kg	5,0 \pm 0,7	0,9 \pm 0,1
Fenofibrat 100 mg/kg	10,2 \pm 1,7	12,2 \pm 2,7
Verbindung (c) 10 mg/kg plus Fenofibrat 100 mg/kg	3,8 \pm 0,2	2,0 \pm 0,6

Gegenüber der Kontrollgruppe, die zweimal am Tag mit Vehikel behandelt worden war, senkte der MTP Inhibitor Cholesterol im Plasma um 58%, Fenofibrat um 15% und die Kombination von beiden um 68%. Triglyzeride im Plasma wurden durch den MTP Inhibitor um 94% gesenkt, durch Fenofibrat um 20% und durch die Kombination von beiden um 87%. Wie schon in Beispiel A zeigen diese Daten, daß sich die Wirkungen von MTP Inhibitor und Fibrat auf die Lipidspiegel im Plasma ergänzen können.

Die Auswirkungen der Behandlung auf die Aktivität von Leberenzymen im Plasma können der folgenden Tabelle entnommen werden:

Behandlung	AST [U/l], MW \pm SEM	ALT [U/l], MW \pm SEM
Kontrolle	51,8 \pm 5,1	64,0 \pm 6,4
Verbindung (c) 10 mg/kg	232,7 \pm 34,2	232,9 \pm 40,6
Fenofibrat 100 mg/kg	30,3 \pm 2,7	47,0 \pm 4,9
Verbindung (c) 10 mg/kg plus Fenofibrat 100 mg/kg	40,5 \pm 2,8	52,9 \pm 5,7

Die Nebenwirkungen des MTP Inhibitors auf die Leber werden an einer 4,5fachen (AST) bzw. einer 3,6fachen Aktivitätssteigerung dieser Transaminasen im Plasma deutlich. Durch Kombination mit Fenofibrat wird dieser Anstieg vollständig normalisiert.

Beispiel D

Männliche fa/fa Ratten im Alter von 33 Wochen wurden entweder viermal mit einem MTP Inhibitor behandelt (einmal täglich, orale Applikation ca. zwischen 7 und 8 Uhr) oder achtmal mit einem Fibrat (zweimal täglich, orale Applikation ca. zwischen 7 und 8 Uhr und um 16 Uhr). Eine weitere Gruppe erhielt sowohl den MTP Inhibitor als auch das Fibrat. Bei dem MTP Inhibitor handelte es sich um N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid (Verbindung (a)) in einer Dosierung von 3 mg/kg. Das Fibrat war Fenofibrat in einer Dosierung von 100 mg/kg. 24 Stunden nach der letzten Gabe des MTP Inhibitors bzw. 15 Stunden nach der letzten Gabe von Fenofibrat wurde den Tieren Blut entnommen und im Plasma Cholesterol, Triglyzeride und Leberenzyme gemessen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf die Lipidwerte im Plasma sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

- 90 -

Behandlung	Plasma Cholesterol [mM], MW \pm SEM	Plasma Triglyzeride [mM], MW \pm SEM
Kontrolle	9,4 \pm 1,4	9,5 \pm 1,4
Verbindung (a) 3 mg/kg	7,0 \pm 0,9	2,3 \pm 0,4
Fenofibrat 100 mg/kg	10,3 \pm 1,1	13,1 \pm 2,8
Verbindung (a) 3 mg/kg plus Fenofibrat 100 mg/kg	4,2 \pm 0,9	2,6 \pm 1,1

Gegenüber der Kontrollgruppe, die zweimal am Tag mit Vehikel behandelt worden war, senkte der MTP Inhibitor Cholesterol im Plasma um 26%, Fenofibrat führte zu einer Steigerung von 10% und die Kombination von beiden zu einer Senkung um 55%. Triglyzeride im Plasma wurden durch den MTP Inhibitor um 76% gesenkt, durch Fenofibrat um 38% gesteigert und durch die Kombination von beiden um 73% gesenkt. Wie schon in Beispiel A und C zeigen diese Daten, daß sich die Wirkungen von MTP Inhibitor und Fibrat auf die Lipidspiegel im Plasma ergänzen können.

Die Auswirkungen der Behandlung auf die Aktivität von Leberenzymen im Plasma können der folgenden Tabelle entnommen werden:

Behandlung	AST [U/l], MW \pm SEM	ALT [U/l], MW \pm SEM
Kontrolle	32,8 \pm 8,5	45,7 \pm 12,1
Verbindung (a) 3 mg/kg	218,4 \pm 57,1	232,8 \pm 67,8
Fenofibrat 100 mg/kg	33,5 \pm 3,7	44,7 \pm 5,3
Verbindung (a) 3 mg/kg plus Fenofibrat 100 mg/kg	31,8 \pm 2,1	48,8 \pm 2,9

Die Nebenwirkungen des MTP Inhibitors auf die Leber werden an einer 6,7fachen (AST) bzw. einer 5,1fachen Aktivitätssteigerung dieser Transaminasen im Plasma

deutlich. Durch Kombination mit Fenofibrat wird dieser Anstieg vollständig normalisiert.

Im folgenden sind vier spezifische Beispiele für Tabletten und Kapseln, die eine oder zwei Wirksubstanzen dieser Erfindung enthalten, angegeben.

1. Tablette mit 5 mg Wirkstoff

	pro Tablette	pro Ansatz (10.000 Tabletten)
Wirkstoff (MTP Inhibitor)	5,0 mg	50,0 g
Lactose Monohydrat (DC Qualität)	70,8 mg	708,0 g
mikrokristalline Cellulose	40,0 mg	400,0 g
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg	30,0 g
Magnesiumstearat	1,2 mg	12,0 g

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose Monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm; Gewicht einer Tablette: 120 mg

2. Kapsel mit 50 mg Wirkstoff

	pro Kapsel	pro Ansatz (10.000 Kapseln)
Wirkstoff (MTP Inhibitor)	50,0 mg	500,0 g
Lactose Monohydrat	130,0 mg	1.300,0 g
Maisstärke	65,0 mg	650,0 g
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg	25,0 g
Magnesiumstearat	2,5 mg	25,0 g

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose Monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Siliciumdioxid wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

3. Tablette mit 200 mg Wirkstoffen

	pro Tablette	pro Ansatz (10.000 Tabletten)
Wirkstoffe insgesamt, z.B.	200,0 mg	2.000,0 g
a) MTP Inhibitor	200,0 mg	
oder		
b) Fibrat	200,0 mg	
oder		
c) MTP Inhibitor	50,0 mg	
plus Fibrat	150,0 mg	
Lactose Monohydrate	167,0 mg	1.670,0 g
microkristalline Cellulose	80,0 mg	800,0 g
HPMC Typ 2910 (5 mPa*s Qualität)	10,0 mg	100,0 g
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg	200,0 g
Magnesiumstearat	3,0 mg	30,0 g

HPMC (Hydroxypropylmethylcellulose) wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Die Wirkstoffe werden in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3

Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480mg

4. Tablette mit 500 mg Wirkstoffen

	pro Tablette	pro Ansatz (10.000 Tabletten)
Wirkstoffe insgesamt, z.B.	500,0 mg	5.000,0 g
a) Fibrat	500,0 mg	
oder		
b) MTP Inhibitor	100,0 mg	
plus Fibrat	400,0 mg	
microkristalline Cellulose	80,0 mg	800,0 g
HPMC type 2910 (5 mPa*s Qualität)	10,0 mg	100,0 g
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg	200,0 g
Magnesiumstearat	5,0 mg	50,0 g

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Die Wirkstoffe werden in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gege-

- 95 -

ben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 15 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16,5 x 8,5 mm).

Gewicht einer Tablette: 615 mg

Weitere Beispiele

Beispiel 1

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-2-(biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureamid

a. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril

Eine Lösung aus 20.0 g (0.118 mol) 4-Cyanophenylhydrazin und 19.1 g (0.118 mol) Benzoylacetone in 600 ml Methanol wird mit 16.7 mg Triethylamin versetzt und zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird über eine Kieselgelsäule chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 22.2 g (73 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.9 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

C₁₇H₁₃N₃ (259.31)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 260

b. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin

22.2 g (0.086 mol) 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril werden in 660 ml methanolischem Ammoniak gelöst und nach Zugabe von Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff (3 bar) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Methanol = 4:1 eluiert wird.

Ausbeute: 22 g (97 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 9:1)

C₁₇H₁₇N₃ (263.35)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 264

M⁺ = 263

c. 2-Amino-thiazol-4-carbonsäureethylester

7.2 g (0.094 mol) Thioharnstoff werden in 100 ml Ethanol gelöst, bei Raumtemperatur mit 12.0 g (0.086 mol) Brombrenztraubensäureethylester versetzt und danach 1.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 12.5 g (84 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_6H_8N_2O_2S$ (172.21)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 171$
 $(M+H)^+ = 173$
 $(M+Na)^+ = 195$

d. 2-(Biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureethylester

1.0 g (5.0 mmol) 2-Biphenylcarbonsäure werden in 15 ml Dimethylformamid vorgelegt und nach Zugabe von 0.9 g (5.45 mmol) 2-Amino-thiazol-4-carbonsäureethylester, 1.8 g (5.60 mmol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) und 2.9 ml (15.4 mmol) N-Ethyl-diisopropyl-amin 12 Stunden gerührt. Die Lösung wird eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (10-30%) eluiert wird.

Ausbeute: 0.5 g (28 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Petrolether/Essigester= 7:3)

$C_{19}H_{16}N_2O_3S$ (352.41)

Massenspektrum: $(M+H)^- = 351$
 $(M+Na)^+ = 375$

e. 2-(Biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäure

0.5 g (1.4 mmol) 2-(Biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureethylester werden in 30 ml Ethanol und 1.6 ml 2 molarer Natronlauge 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit 2 molarer Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 0.3 g (72 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

$C_{17}H_{12}N_2O_3S$ (324.36)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 323$

f. N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-2-(biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäure, 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 23 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{27}N_5O_2S$ (569.69)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 568$

$(M+Na)^+ = 592$

Beispiel 2

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-2-(biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäure, 4-Phenylbenzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{30}H_{23}N_3O_2S$ (489.60)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 488$

Beispiel 3

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-2-(biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carbonsäure, 4-Benzoylaminobenzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₁H₂₄N₄O₃S (532.62)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 531
(M+H)⁺ = 533
(M+Na)⁺ = 555

Beispiel 4

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-thiophen-2-carbonsäureamid

a. N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-nitro-thiophen-2-carbonsäureamid

Ein Gemisch aus 766 mg (4.0 mmol) 5-Nitrothiophen-2-carbonsäurechlorid, 733 mg (4.0 mmol) 4-Phenylbenzylamin und 1 ml Triethylamin werden in 45 ml Tetrahydrofuran 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 540 mg (40 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan)

C₁₈H₁₄N₂O₃S (338.39)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 337

b. N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-aminothiophen-2-carbonsäureamid

500 mg (1.47 mmol) N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-nitrothiophen-2-carbonsäureamid werden in 35 ml Methanol und 15 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 300 mg Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff (3 bar) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 400 mg (88 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

c. N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-thiophen-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4a aus N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-aminothiophen-2-carbonsäureamid, 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 43 % der Theorie

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₂H₂₃F₃N₂O₂S (556.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 555

Beispiel 5

N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid

a. 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzonitril

5.3 g (0.04 mol) 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin werden in 60 ml Dimethylsulfoxid gelöst, 7.1 g (0.064 mol) Kalium-tert.butylat zugesetzt und 20 Minuten gerührt.

Anschließend werden 7.7 g (0.064 mol) 4-Fluorbenzonitril in Dimethylsulfoxid zugetropft und drei Tage bei 90°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Petrolether/Dichlormethan 1:1 eluiert wird.

Ausbeute: 4.5 g (48 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Petrolether = 1:1)

C₁₆H₁₄N₂ (234.30)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 233

b. 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzonitril, Raney-Nickel und methanolischem Ammoniak unter Zusatz von Wasserstoff.

- 101 -

Ausbeute: 88 % der Theorie

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₁₆H₁₈N₂ (238.34)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 239

c. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-chlor-pyrimidin-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4a aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin, 6-Chlorpyrimidin-4-carbonsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 69 % der Theorie

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

C₁₂H₁₉ClN₄O (378.86)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 377/79 (Chlorisotope)

d. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(2,3-dimethoxy-phenylmethylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid

300 mg (0.79 mmol) N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-chlor-pyrimidin-4-carbonsäureamid und 500 mg (3.0 mmol) 2,4-Dimethoxybenzylamin werden zwei Stunden bei 160°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 380 mg (94 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₀H₃₁N₅O₃ (509.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 508

(M+Na)⁺ = 532

e. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-amino-pyrimidin-4-carbonsäureamid

350 mg (0.68 mmol) N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(2,3-dimethoxy-benzylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 7 ml Trifluoressigsäure zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, mit methanolischem Ammoniak alkalisch gestellt

und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol = 99:1 eluiert wird.

Ausbeute: 130 mg (53 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{21}H_{21}N_5O$ (359.43)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 358$

f. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4a aus N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-amino-pyrimidin-4-carbonsäureamid, 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 17 % der Theorie

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

$C_{35}H_{28}F_3N_5O_2$ (607.63)

Massenspektrum: $M^+ = 607$

$(M+Na)^+ = 630$

Beispiel 6

N-[4-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{36}H_{31}F_3N_4O_2$ (608.67)

Massenspektrum: $(M-H)^+ = 609$

$(M-H)^- = 607$

$(M-HCOO)^- = 653$

Beispiel 7

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 5-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäure, 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethyl-formamid.

Ausbeute: 26 % der Theorie

R_F-Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₂₆F₃N₃O₂ (565.60)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 564

(M+Na)⁺ = 588

Beispiel 8

N-(4-Phenylaminocarbonyl-phenylmethyl)-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Phenylaminocarbonyl-benzylamin, 5-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-nicotinsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 21 % der Theorie

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₂₅F₃N₄O₃ (594.59)

Massenspektrum: M⁺ = 594

Beispiel 9

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]- 5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 5-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäure, 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

- 104 -

Ausbeute: 32 % der Theorie

R_F-Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₇H₂₈F₃N₅O₂ (631.66)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 654

Beispiel 10

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure, 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 10 % der Theorie

R_F-Wert: 0.95 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₃₃H₂₇F₃N₄O₂ (568.60)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 567

(M+Na)⁺ = 591

Beispiel 11

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Eine Lösung aus 100 mg (0.25 mmol) 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure, 48 mg (0.25 mmol) 4-Phenylbenzylamin und 0.2 ml (1.5 mmol) N-Methylmorpholin in 6 ml Dichlormethan wird bei -10°C mit 0.3 ml (0.5 mmol) Propanphosphonsäurecycloanhydrid (50 Gewichts-% in Essigester) versetzt und 2 Stunden unter Kühlung gerührt.

Anschließend wird mit 2 molarer Salzsäure und 2 molarer Natronlauge gewaschen, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.12 g (84 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₂H₂₅F₃N₄O₂ (554.57)

- 105 -

Massenspektrum: $(M-H)^- = 553$
 $(M+H)^+ = 555$
 $(M+Na)^+ = 577$

Beispiel 12

N-[4-(Piperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(Piperidino)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methylimidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R_F -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{31}H_{30}F_3N_5O_2$ (561.61)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 560$

Beispiel 13

N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-tri-fluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 85 % der Theorie

R_F -Wert: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{35}H_{30}F_3N_5O_2$ (609.65)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 608$

Beispiel 14

N-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-4-methylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 83 % der Theorie

R_F-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₃H₂₄F₆N₄O₂ (622.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 621

Beispiel 15

N-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Chlorbiphenyl-4-methyl-amin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R_F-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₂H₂₄ClF₃N₄O₂ (589.02)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 587/89 (Chlorisotope)

Beispiel 16

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(Pyridin-4-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 94 % der Theorie

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₁H₂₄F₃N₅O₂ (555.56)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 554

Beispiel 17

N-[4-([1,2,3]-Thiadiazol-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-([1,2,3]-Thiadiazol-4-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₈H₂₁F₃N₆O₂S (562.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 561

Beispiel 18

N-[4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

- 108 -

a. 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzonitril

875 mg (6.8 mmol) 3-Chlor-6-methylpyridazin und 237 mg (0.2 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) werden in 40 ml Toluol vorgelegt, eine Lösung von 1.0 g (6.8 mmol) 4-Cyano-phenylboronsäure in 20 ml Methanol und 1.4 g (13.6 mmol) Natriumcarbonat in 20 ml Wasser zugegeben und 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol = 9:1 eluiert wird.

Ausbeute: 340 mg (26 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₁₂H₉N₃ (195.23)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 196

b. 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzylamin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzonitril und Raney-Nickel in methanolischem Ammoniak unter Zusatz von Wasserstoff (3 bar).

Ausbeute: 73 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 75:25)

C₁₂H₁₃N₃ (199.26)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 200

c. N-[4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methyl-morpholin.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R_F-Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₁H₂₅F₃N₆O₂ (570.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 569

(M+H)⁺ = 571

$$(M+Na)^+ = 593$$

Beispiel 19

N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

a. N-tert.-Butoxycarbonyl-prop-2-ynylamin

6.9 g (0.12 mol) Propargylamin wird in 50 ml Dichlormethan vorgelegt, bei 0°C wird eine Lösung aus 27.3 g (0.12 mol) Di-tert.butylidcarbonat in 50 ml Dichlormethan zugetropft und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf -20°C abgekühlt und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 18.2 g (94 % der Theorie),

b. N-tert.-Butoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)prop-2-ynylamin

Ein Gemisch aus 1.3 g (5.3 mmol) 4-Brombiphenyl, 0.1 g (0.53 mmol) Kupfer(I)-iodid, 0.6 g (0.53 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) und 2.2 ml (16.1 mmol) Triethylamin werden in 30 ml Tetrahydrofuran 10 Minuten zum Rückfluß erhitzt, danach wird mit 1.0 g (6.4 mmol) N-tert.-Butoxycarbonyl-prop-2-ynylamin versetzt und weitere 10 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester 96:4 eluiert wird.

Ausbeute: 370 mg (22 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.62 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

C₂₀H₂₁NO₂ (307.4)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 330

c. 3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynylamin-trifluoracetat

365 mg (1.1 mmol) N-tert.-Butoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)prop-2-ynylamin werden in 20 ml Dichlormethan und 2 ml Tri-fluoressigsäure 2 Stunden gerührt. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.

- 110 -

Ausbeute: 381 mg (quantitativ),

R_F-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

d. N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-Biphenyl-4-yl-prop-2-ynylamin-trifluoracetat und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 58 % der Theorie

R_F-Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₄H₂₅F₃N₄O₂ (578.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 577
 (M+H)⁺ = 579
 (M+Na)⁺ = 601

Beispiel 20

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Hydroxybiphenyl-4-methylamin und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 30 % der Theorie

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₂H₂₅F₃N₄O₃ (570.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 569

Beispiel 21

N-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonyl-

- 111 -

amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestell analog Beispiel 11 aus 3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynylamin und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 71 % der Theorie

R_F-Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₂₉H₂₀F₆N₄O₂ (570.49)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 569

(M+Na)⁺ = 593

Beispiel 22N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestell analog Beispiel 11 aus 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 67 % der Theorie

R_F-Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₄H₃₃F₃N₄O₄ (618.66)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 617

Beispiel 23N-[3-(4-tert. Butylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestell analog Beispiel 11 aus 3-(4-tert. Butylphenyl)-prop-2-ynylamin und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

- 112 -

Ausbeute: 33 % der Theorie

R_F-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₂H₂₉F₃N₄O₂ (558.60)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 557

(M+Na)⁺ = 581

Beispiel 24

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₄H₂₈F₃N₃O₂ (567.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 566

(M+Na)⁺ = 590

Beispiel 25

N-(4-Phenylcarbonylamino-phenylmethyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Phenylcarbonylamino-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 62 % der Theorie

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₄H₂₇F₃N₄O₃ (596.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 595

(M+Na)⁺ = 619

Beispiel 26

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₇H₃₀F₃N₅O₂ (633.67)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 632

(M+Na)⁺ = 656

Beispiel 27

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(Biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₃H₂₉N₃O₂ (499.61)

Massenspektrum: M⁺ = 499

Beispiel 28

N-Benzyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus Benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₇H₂₂F₃N₃O₂ (477.49)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 476

(M+Na)⁺ = 490

Beispiel 29

N-Pyridin-2-ylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Aminomethyl)-pyridin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₆H₂₁F₃N₄O₂ (478.47)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 477

Beispiel 30

N-Pyridin-3-ylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-(Aminomethyl)-pyridin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₆H₂₁F₃N₄O₂ (478.47)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 477

(M+Na)⁺ = 501

Beispiel 31

N-Pyridin-4-ylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Aminomethyl)-pyridin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₆H₂₁F₃N₄O₂ (478.47)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 477
(M+Na)⁺ = 501

Beispiel 32

N-Methoxycarbonylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus Glycinmethylester-hydrochlorid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₃H₂₀F₃N₃O₄ (459.42)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 458
(M+Na)⁺ = 482

Beispiel 33

N-(2-Methoxycarbonylethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 116 -

Hergestell analog Beispiel 1d aus β -Alaninmethylester-hydrochlorid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₄H₂₂F₃N₃O₄ (473.45)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 472

(M+Na)⁺ = 496

Beispiel 34

N-(4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-phenylmethyl)-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Hergestell analog Beispiel 1d aus 4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₉H₂₂F₃N₅O₂S (561.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 560

Beispiel 35

N-[2-(4-Methylphenyl)pyridin-5-ylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestell analog Beispiel 1d aus (2-(4-Methylphenyl)pyridin-5-yl)-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₂₇F₃N₄O₂ (568.60)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 567$
 $(M+Na)^+ = 591$

Beispiel 36

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyridin-4-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{32}H_{25}F_3N_4O_2$ (554.57)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 553$

Beispiel 37

N-[4-(N-Methyl-N-cyclohexylaminocarbonyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(N-Methyl-N-cyclohexyl-aminocarbonyl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 98 % der Theorie

R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{35}H_{35}F_3N_4O_3$ (616.68)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 615$

Beispiel 38

N-(4-Bromphenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 118 -

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Brombenzylamin-hydro-chlorid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₇H₂₁BrF₃N₃O₂ (556.38)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 554/56 (Bromisotope)

Beispiel 39

N-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₂₅F₆N₃O₂ (621.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 620

Beispiel 40

N-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Chlorbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₂₅ClF₃N₃O₂ (588.03)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 586/88 (Chlorisotope)

Beispiel 41

N-[3-(4-Methylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-(4-Methyl-phenyl)-prop-2-ynylamin, 4-(4'-Tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₀H₂₄F₃N₃O₂ (515.54)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 514

Beispiel 42

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynylamin, 4-(4'-Tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₂H₂₈F₃N₃O₂ (543.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 542

Beispiel 43

N-Hydroxycarbonylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-Methoxycarbonylmethyl-4-(4'-trifluormethylbi-phenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und 2 molarer Natron-lauge in Methanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie

- 120 -

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₂H₁₈F₃N₃O₄ (445.40)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 444

(M+Na)⁺ = 468

Beispiel 44

N-(2-Hydroxycarbonylethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-(2-Methoxycarbonylethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und 2 molarer Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 67 % der Theorie

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₃H₂₀F₃N₃O₄ (459.42)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 458

Beispiel 45

N-(Biphenyl-3-methyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-Phenylbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₂₆F₃N₃O₂ (553.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 552

Beispiel 46

N-(2'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2'-Methylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₂₈F₃N₃O₂ (567.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 566

Beispiel 47

N-(4'-Methoxycarbonylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methoxycarbonylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₅H₂₈F₃N₃O₄ (611.62)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 610

Beispiel 48

N-[4-(Piperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Piperidino)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

- 122 -

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₂H₃₁F₃N₄O₂ (560.62)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 559

Beispiel 49

N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldi-isopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₅H₃₄F₃N₃O₄ (617.67)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 640

Beispiel 50

N-(4-tert. Butylphenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-tert. Butylbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₁H₃₀F₃N₃O₂ (533.59)

Beispiel 51

N-(4-Chlorphenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Chlorbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₇H₂₁ClF₃N₃O₂ (511.93)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 510/12 (Chlorisotope)

Beispiel 52

N-(2-Phenylthiazol-4-ylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus (2-Phenylthiazol-4-yl)-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₀H₂₃F₃N₄O₂S (560.60)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 559

Beispiel 53

N-(3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl-methyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₇H₁₉ClF₆N₄O₂ (580.92)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 579/81 (Chlorisotope)

Beispiel 54

N-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-methyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus (5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diiso-propylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 76 % der Theorie

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₉H₂₂F₃N₅O₃ (545.52)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 544

Beispiel 55

N-[4-(Pyrimidin-4-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyrimidin-4-yl-carbonylamino)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₂H₂₅F₃N₆O₃ (598.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 597

Beispiel 56

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-N-methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus N-Methyl-4-phenylbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 77 % der Theorie

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₂₈F₃N₃O₂ (567.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 566

Beispiel 57

N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiiso-propylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₆H₃₁F₃N₄O₂ (608.66)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 607

Beispiel 58

N-[4-(Pyridin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyridin-3-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 37 % der Theorie

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₂H₂₅F₃N₄O₂ (554.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 553

Beispiel 59

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-fluorbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 126 -

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Fluorbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₂₈FN₃O₂ (517.60)

Beispiel 60

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-methylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Methylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₃₁N₃O₂ (513.64)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 512

Beispiel 61

N-(4'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-(4'-Methoxycarbonyl-biphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und 2 molarer Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₂₆F₃N₃O₄ (597.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 596

Beispiel 62

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4-Hydroxyphenyl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 58 % der Theorie

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₂₆F₃N₃O₃ (569.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 568

Beispiel 63

N-(4-Methoxycarbonyl-4-phenyl-hexyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 5-Amino-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 21 % der Theorie

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:3)

C₃₄H₃₄F₃N₃O₄ (605.66)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 604

Beispiel 64

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1H-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1H-pyrrol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 17 % der Theorie

- 128 -

R_F-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C₃₃H₂₆F₃N₃O₂ (553.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 552

Beispiel 65

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-ethyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-ethyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 78 % der Theorie

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₅H₃₀F₃N₃O₂ (581.64)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 580

Beispiel 66

N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 28 % der Theorie

R_F-Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₂H₂₆F₃N₅O₂ (569.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 568

(M+H)⁺ = 570

(M+Na)⁺ = 592

Beispiel 67

N-[4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyridin-2-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₂H₂₅F₃N₄O₂ (554.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 553

(M+Na)⁺ = 577

Beispiel 68

N-[3-(4-Methylphenyl)-propyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

50 mg (0.097 mmol) N-[3-(4-Methyl-phenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid werden in 10 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 40 mg (79 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

C₃₀H₂₈F₃N₃O₂ (519.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 518

Beispiel 69

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

a. 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäureethylester

Ein Gemisch aus 1.7 ml (10.6 mmol) 2-Brombenzoesäureethylester, 1.0 ml (11.0 mmol) Morpholin, 5.4 g (16.5 mmol) Cäsiumcarbonat, 75 mg (0.33 mmol) Palladium-II-acetat und 270 mg (0.43 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl werden in 30 ml Xylol 12 Stunden bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol 9:1 eluiert wird.

Ausbeute: 0.6 g (25 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₁₃H₁₇NO₃ (235.29)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 236

(M+Na)⁺ = 258

b. 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäureethylester und 2 molarer Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 8 : 4 : 0.2)

C₁₁H₁₃NO₃ (207.23)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 206

(M+H)⁺ = 208

c. 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

0.2 g (0.89 mmol) 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäure werden in 1.0 ml (13.7 mmol) Thionylchlorid unter Zusatz von 2 Tropfen Dimethylformamid 90 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingedampft, 0.2 g (0.89 mmol) 1-Methyl-4-amino-pyrrol-2-carbonsäuremethylester, 0.4 ml (2.7 mmol) Triethylamin und 20 ml Tetrahydrofuran zugesetzt und 17 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.3 g (100 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{18}H_{21}N_3O_4$ (343.39)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 342$
 $(M+Na)^+ = 366$

d. 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 2 molarer Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{17}H_{19}N_3O_4$ (329.36)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 328$
 $(M+Na)^+ = 352$

e. N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäure, 4'-Methylbi-phenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 94 % der Theorie

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{31}H_{32}N_4O_3$ (508.62)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 507$

Beispiel 70

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-(3-tert.butoxycarbonylaminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure und N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-(3-tert.butoxycarbonylaminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

- 132 -

Ausbeute: quantitativ

 R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{41}H_{41}F_3N_4O_4$ (710.80)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 709$
 $(M+Na)^+ = 733$

Beispiel 71

N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-N-methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:2) $C_{35}H_{30}F_3N_3O_3$ (597.64)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 596$
 $(M+H)^+ = 598$

Beispiel 72

N-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 85 % der Theorie

 R_f -Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{31}H_{28}F_3N_3O_4$ (563.58)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 562$
 $(M+H)^+ = 564$

Beispiel 73

N-Methyl-N-benzyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, N-Methyl-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R_F-Wert: 0.77 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₈H₂₄F₃N₃O₂ (491.52)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 490
(M+H)⁺ = 492

Beispiel 74

N-(2-Difluormethoxy-phenylmethyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2-Difluormethoxy-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 69 % der Theorie

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₈H₂₂F₅N₃O₃ (543.49)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 542
(M+H)⁺ = 544
(M+Na)⁺ = 566

Beispiel 75

N-(2-Methyl-phenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2-Methyl-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 66 % der Theorie

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₈H₂₄F₃N₃O₂ (491.52)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 490
(M+H)⁺ = 492

Beispiel 76

N-[2-(Biphenyl-4-yl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2-(Biphenyl-4-yl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₂₈F₃N₃O₂ (567.61)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 566
(M+H)⁺ = 568
(M+Na)⁺ = 590

Beispiel 77

N-[4-(4-Methylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4-Methylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 48 % der Theorie

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

- 135 -

 $C_{33}H_{33}F_3N_4O_2$ (574.65)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 573$
 $(M+H)^+ = 575$

Beispiel 78

N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, 4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-benzylamine, TBTU and Triethylamine in Tetrahydrofuran.

Yield: 90 % of theory

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

 $C_{34}H_{33}F_3N_4O_4$ (618.66)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 617$
 $(M+H)^+ = 619$

Beispiel 79

N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, 4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-benzylamine, TBTU and Triethylamine in Tetrahydrofuran.

Yield: 65 % of theory

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

 $C_{37}H_{39}F_3N_4O_2$ (628.74)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 629$

Beispiel 80

N-[1-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R_F-Wert: 0.82 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₈H₂₃ClF₃N₃O₂ (525.96)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 524/26 (Chlorisotope)

(M+H)⁺ = 526/28 (Chlorisotope)

Beispiel 81

N-[4-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 84 % der Theorie

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₁H₂₆F₃N₅O₃ (573.58)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 572

(M+H)⁺ = 574

(M+Na)⁺ = 596

Beispiel 82

N-(4-Methoxycarbonyl-cyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 137 -

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäuremethylester, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 62 % der Theorie

R_F-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₉H₃₀F₃N₃O₄ (541.57)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 540
(M+H)⁺ = 542

Beispiel 83

N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-Benzoyloxy-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 83 % der Theorie

R_F-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₂₈F₃N₃O₃ (583.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 584
(M+Na)⁺ = 606
(M-H)⁻ = 582
(M+HCOO)⁻ = 628

Beispiel 84

N-[4-(3-Methylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(3-Methylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 16 % der Theorie

R_F-Wert: 0.81 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₃₃F₃N₄O₂ (574.65)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 575
(M+HCOO)⁻ = 619

Beispiel 85 I

N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid und

N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid im Verhältnis 1:1

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, einem 1:1 Gemisch aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-butylamin und C-Cyclopropyl-C-(4-methoxy-phenyl)-methylamin, TBTU und

Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R_F-Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

C₃₁H₂₈F₃N₃O₃ (547.58)

Massenspektrum: (M)⁺ = 547
(M+H)⁺ = 548
(M+Na)⁺ = 570
(M-H)⁻ = 546

N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

C₃₁H₃₀F₃N₃O₃ (549.59)

Massenspektrum: (M)⁺ = 549
(M+H)⁺ = 550
(M+Na)⁺ = 572
(M-H)⁻ = 548

Beispiel 86

N-[5-(4-Cyano-4-phenyl-piperidino-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-3-yl]-4'-trifluor-methyl-biphenyl-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-Cyano-4-phenyl-piperidin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 67 % der Theorie

R_F-Wert: 0.83 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₂H₂₇F₃N₄O₂ (556.59)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 555
(M+H)⁺ = 557

Beispiel 87

N-[4-(9-Ethylaminocarbonyl-fluoren-9-yl)-butyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(9-Ethylaminocarbonyl-fluoren-9-yl)-butylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₄₀H₃₇F₃N₄O₃ (678.76)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 677
(M+Na)⁺ = 701

Beispiel 88

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-(3-aminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 140 -

Hergestellt analog Beispiel 19c aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-(3-tert.butoxycarbonylaminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 50 : 45 : 5)

C₃₆H₃₃F₃N₄O₂ (610.68)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 609
(M+H)⁺ = 611

Beispiel 89

N-[4-(5-Dimethylaminopyridin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(5-Dimethylamino-pyridin-2-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₄H₃₀F₃N₅O₂ (597.64)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 596
(M+H)⁺ = 598
(M+Na)⁺ = 620

Beispiel 90

N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynylamin-trifluoressigsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 141 -

 $C_{35}H_{26}F_3N_3O_2$ (577.60)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 576$
 $(M+H)^+ = 578$

Beispiel 91

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 24 % der Theorie

R_f -Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

 $C_{31}H_{27}F_3N_4O_2$ (544.58)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 543$
 $(M+Na)^+ = 567$

Beispiel 92

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[2-(Pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4'-Methyl-biphenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

 $C_{31}H_{32}N_4O_2$ (492.62)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 491$
 $(M+Na)^+ = 515$

Beispiel 93

N-[5-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-3-yl]-4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 70 % der Theorie

R_F-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₉H₂₄F₃N₃O₂ (503.52)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 502
(M+H)⁺ = 504

Beispiel 94

N-[5-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-3-yl]-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2,3-Dihydro-1H-isoindol, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R_F-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₈H₂₂F₃N₃O₂ (489.50)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 488
(M+H)⁺ = 490
(M+Na)⁺ = 512

Beispiel 95

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[1-oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

a. 3-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester

Ein Gemisch aus 1.1 g (4.58 mmol) 2-Brom-6-methyl-benzoesäuremethylester, 0.9 g (4.7 mmol) 4-(Trifluormethyl)-benzolboronsäure, 0.3 g (0.26 mmol) Tetrakis-triphenyl-phosphin-palladium(O) und 0.2 g (0.24 mmol) 2,2'-Bis-(diphenyl-phosphino)-1,1'-binaphthyl werden in 150 ml Dimethoxyethan vorgelegt, nach 10 Minuten mit 7 ml (7 mmol) 1 molarer Natriumcarbonatlösung versetzt und anschließend 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser/Dichlormethan verteilt, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester/Petrolether 95:5 eluiert wird.

Ausbeute: 1.1 g (83 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

C₁₆H₁₃F₃O₂ (294.28)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 317

b. 3-Brommethyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäuremethyl-ester

0.5 g (1.7 mmol) 3-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbon-säuremethylester werden in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Zugabe von 0.45 g (2.57 mmol) N-Bromsuccinimid und 10 mg (0.06 mmol) 2,2-Azoisobuttersäurenitril 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Succinimid wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Dichlormethan 8:2 eluiert wird.

Ausbeute: 0.4 g (62 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 9:1)

C₁₆H₁₂BrF₃O₂ (373.17)

Massenspektrum: M⁺ = 372/74 (Bromisotope)

c. 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

0.4 g (1.0 mmol) 3-Brommethyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester werden in 15 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 0.2 g (1.0 mmol) 4-Amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Das

Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester 85:15 und 75:25 eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (43 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

C₂₂H₁₇F₃N₂O₃ (414.39)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 413

(M+H)⁺ = 415

(M+Na)⁺ = 437

d. 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 85 % der Theorie

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₂₁H₁₅F₃N₂O₃ (400.36)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 399

(M+H)⁺ = 401

(M+Na)⁺ = 423

e. N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[1-oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, C-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₅H₂₈F₃N₃O₂ (579.62)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 580

(M+Na)⁺ = 602

Beispiel 96

N-(4-Dimethylaminobutyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 1-Amino-4-(dimethylamino)-butan, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R_F-Wert: 0.17 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₆H₂₉F₃N₄O₂ (486.54)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 485
(M+H)⁺ = 487

Beispiel 97

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4a aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyrrol-2-carbonsäure und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 80 % der Theorie

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₇H₃₂F₃N₃O₄ (639.68)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 640

Beispiel 98

N-(4-Hydroxycarbonylcyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus N-(4-Methoxycarbonylcyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R_f-Wert: 0.91 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₈H₂₈F₃N₃O₄ (527.54)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 526

(M+H)⁺ = 528

Beispiel 99

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-pyrrol-2-carboxylic acid amide

Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyrrol-2-carboxylic acid amide and Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 62 % der Theorie

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₆H₃₀F₃N₃O₄ (625.65)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 624

(M+H)⁺ = 626

(M+Na)⁺ = 648

Beispiel 100

1-Methyl-2-[4-(piperidin-1-yl)methyl-piperidinocarbonyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-pyrrol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Piperidin-1-yl)methyl-piperidin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₃₁H₃₅F₃N₄O₂ (552.64)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 551

(M+H)⁺ = 553

Beispiel 101

2-[4-(N-Acetyl-N-methyl-aminomethyl)piperidinocarbonyl]-1-methyl-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrrol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus N-Methyl-N-(piperidin-4-yl)methyl-acetamid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

$C_{29}H_{31}F_3N_4O_3$ (540.59)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 539$
 $(M+H)^+ = 541$

Beispiel 102

2-[7-(4-Cyano-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl]-1-methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrrol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 7-(4-Cyanophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R_f -Wert: 0.85 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{36}H_{27}F_3N_4O_3$ (620.63)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 619$
 $(M+H)^+ = 621$

Beispiel 103

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

a. 1-Isopropyl-4-nitro-pyrrol-2-carbonsäureethylester

0.5 g (2.7 mMol) 4-Nitropyrrol-2-carbonsäureethylester werden in 8 ml Dimethylformamid gelöst und nach portionsweiser Zugabe von 73 mg (3 mMol) Natriumhydrid 45 Minuten nachgerührt. Anschließend werden 0.29 ml (2.9 mMol) Isopropyliodid zugegeben und 12 Stunden nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 0.32 g (49 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

b. 4-Amino-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester

0.32 g (1.4 mMol) 1-Isopropyl-4-nitro-pyrrol-2-carbonsäureethylester werden in 30 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0.15 g Palladium auf Aktivkohle 10 % bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 0.26 g (94 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

c. 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 4a aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid, 4-Amino-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 65 % der Theorie

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

d. 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

e. N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus (4'-Methylbiphenyl-4-yl)-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carboxylic acid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamine in Dimethylformamide.

Yield: 94 % of theory

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₆H₃₂F₃N₃O₂ (595.67)

Mass spectrum: (M-H)⁻ = 594
(M+H)⁺ = 596

Example 104

N-[3-(Biphenyl-4-yl)-propyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methylimidazol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 103b aus N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methylimidazol-2-carboxylic acid and Palladium on activated carbon 10 % in Ethanol.

Yield: 99 % of theory

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

C₃₄H₂₉F₃N₄O₂ (582.63)

Mass spectrum: (M-H)⁻ = 581
(M+H)⁺ = 583

Example 105

N-(Cyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methylpyrrol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus (Aminomethyl)-cyclohexan, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₇H₂₈F₃N₃O₂ (483.53)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 482

(M+H)⁺ = 484

Beispiel 106

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(2-phenoxyphenyl-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Phenoxybenzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₃H₂₉N₃O₃ (515.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 516

(M+HCOO)⁻ = 560

Beispiel 107

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(2-phenylethyl)phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(2-Phenylethyl)benzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₅H₃₃N₃O₂ (527.67)

Massenspektrum: (M-H)- = 526
(M+H)+ = 528

Beispiel 108

N-[4-(tert.Butoxycarbonylaminomethyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R_F-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₃₃F₃N₄O₄ (606.65)

Massenspektrum: (M-H)- = 605
(M+Na)+ = 629

Beispiel 109

N-(4-Aminomethyl)phenylmethyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 19c aus N-[4-(tert.Butoxycarbonylaminomethyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: quantitativ

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₈H₂₅F₃N₄O₂ (506.53)

Massenspektrum: (M-H)- = 505
(M+H)+ = 507

Beispiel 110

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[3-methyl-2-(piperidin-1-yl)-phenyl-carbonyl-amino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-Methyl-2-(piperidin-1-yl)-benzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 66 % der Theorie

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₃₃H₃₆N₄O₂ (520.68)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 521

Beispiel 111

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(benzylamino)-phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus N-Benzylanthranilsäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 74 % der Theorie

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₃₂N₄O₂ (528.65)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 527

(M+H)⁺ = 529

Beispiel 112

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(4-methyl-phenylsulfonylamino)-phenylcarbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)-benzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 5 % der Theorie

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₃₂N₄O₄S (592.72)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 591

Beispiel 113

N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4-Propylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

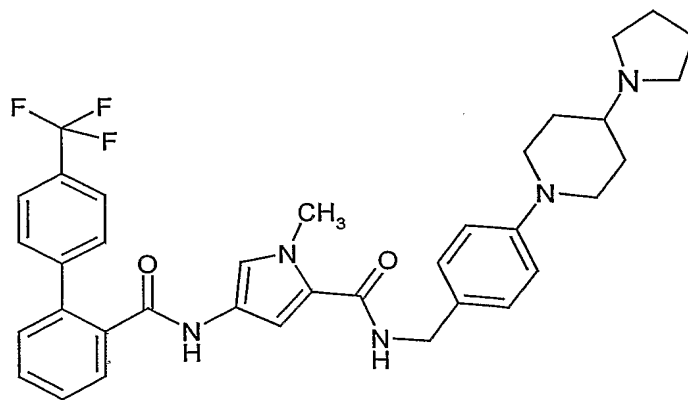
Ausbeute: 100 % der Theorie

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₅H₃₇F₃N₄O₂ (602.71)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 603

Beispiel 114



N-[4-[4-(Pyrrolidin-1-yl)-piperidino]-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

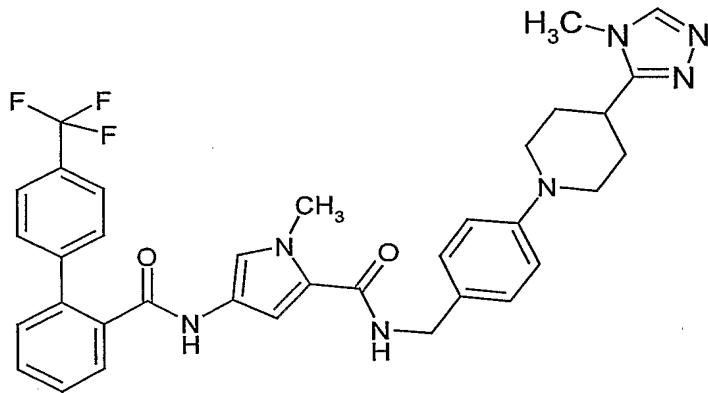
Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-[4-(pyrrolidin-1-yl)-piperidino]-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Beispiel 115

N-[4-(4-Phenylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4-Phenylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Beispiel 116



N-{4-[4-(4-Methyl-4-H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperidino]-phenylmethyl}-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-[4-(4-Methyl-4-H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperidino]-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Beispiel 117

N-[4-(4,4-Dimethylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4,4-Dimethylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Beispiel 118

N-{4-[4-(4-Methylphenyl)piperidino]-phenylmethyl}-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-[4-(4-Methylphenyl)piperidino]-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Beispiel 119

(S)-N-[1-(Naphth-2-yl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (S)-1-(Naphth-2-yl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Beispiel 120

(R)-N-[1-(Naphth-2-yl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (R)-1-(Naphth-2-yl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 98 % der Theorie

R_F-Wert: 0.79 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{32}H_{26}ClF_3N_3O_2$ (541.58)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 540$
 $(M+H)^+ = 542$
 $(M+HCOO)^- = 586$

Beispiel 121 (entspricht enantiomerenreinem Bsp.80)

(S)-N-[1-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (R)-1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 77 % der Theorie

R_f -Wert: 0.83 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{28}H_{23}ClF_3N_3O_2$ (525.96)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 524/26$ (Chlorisotope)
 $(M+H)^+ = 526/28$ (Chlorisotope)

Beispiel 122 (entspricht enantiomerenreinem Bsp.80)

(R)-N-[1-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (S)-1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 56 % der Theorie

R_f -Wert: 0.82 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{28}H_{23}ClF_3N_3O_2$ (525.96)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 524/26$ (Chlorisotope)
 $(M+H)^+ = 526/28$ (Chlorisotope)

Beispiel 123Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	5.0 mg
Lactose-monohydrat	70.8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40.0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3.0 mg
Magnesiumstearat	1.2 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

Beispiel 124Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel**Zusammensetzung:**

Wirkstoff	50.0 mg
Lactose-monohydrat	130.0 mg
Maisstärke	65.0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2.5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1.6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1.2 und 0.8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

Beispiel 125Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette**Zusammensetzung:**

Wirkstoff	200.0 mg
Lactose-mMonohydrat	167.0 mg
Microkristalline Cellulose	80.0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10.0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20.0 mg
Magnesiumstearat	3.0 mg

Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1.6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

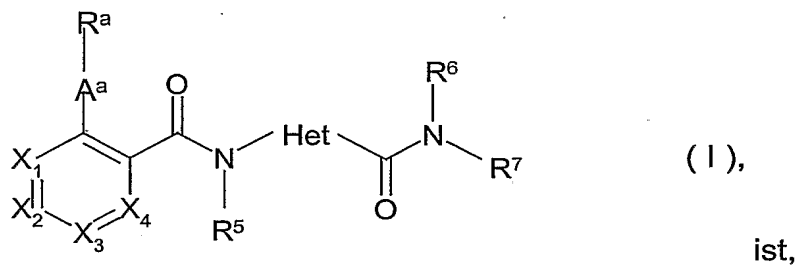
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1.2 und 0.8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16.2 x 7.9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

1. Verwendung eines Fibrats zur Senkung der Lebertoxizität von MTP-Inhibitoren.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Fibrat aus der Gruppe bestehend aus Bezafibrat, Ciprofibrat, Clofibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil ausgewählt ist.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der MTP-Inhibitor eine Verbindung der allgemeinen Formel I



in der

X_1 die Gruppe CR^1 ,

X_2 die Gruppe CR^2 ,

X_3 die Gruppe CR^3 und

X_4 die Gruppe CR^4 oder

eine oder zwei der Gruppen X_1 bis X_4 jeweils ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X_1 bis X_4 drei oder zwei der Gruppen CR^1 bis CR^4 ,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen R^1 bis R^4 unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R^1 bis R^4 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei R^4 zusätzlich zusammen mit R^5 die Bedeutung einer $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

A^a eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine $-NH-$, $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

eine der Gruppen $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-NH-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-SO_2-$ oder $-SO_2-NH-$,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A^a nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^a verknüpft ist,

R^a eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

- 162 -

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können und

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-acetylamino-, Propionylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH₂- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₂- Gruppe durch eine -CO-NR⁸- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₃- Gruppe durch eine -CO-NR⁸-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R^8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-5} -Alkylgruppe,

Het eine über zwei Kohlenstoffatome oder, sofern Het eine 2-bindige Pyrrolgruppe bedeutet, auch über ein Kohlenstoff- und das Imino-Stickstoffatom, wobei letzteres mit der benachbarten Carbonylgruppe in Formel (I) verknüpft ist, gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe R^9 substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe R^9 substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

wobei R^9 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder C_{1-5} -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder R^9 zusammen mit R^6 eine $-(CH_2)_p$ -Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-acetylamino, Propionylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als ein Heteroatom enthaltenden 5-gliedrigen monocyclischen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

R⁷ eine C₁₋₉-Alkylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte, einfach, zweifach oder dreifach ungesättigte C₃₋₉-Alkenyl- oder C₃₋₉-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindungen von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert sind,

eine geradkettige C₂₋₆-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C₃₋₇-Cycloalkylrest substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₅-Alkoxy-, C₁₋₅-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₅-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzoylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-,

Phenyl- C_{1-3} -alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6} -Alkyl-, Phenyl-, C_{1-6} -Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C_{1-3} -alkyl)-carbonyl-, C_{1-6} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-aminocarbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenylaminocarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino-carbonyl- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C_{1-5} -Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)amino-carbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino-carbonyl- oder C_{1-5} -Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl-, oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten,

durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₂₋₅-alkenylene-CH₂-, Phenyl-C₂₋₅-alkinylene-CH₂-, Heteroaryl-C₂₋₅-alkenylene-CH₂- oder Heteroaryl-C₂₋₅-alkinylene-CH₂-Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil sowie der Heteroarylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-, Heteroaryl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die Disubstitution durch zwei aromatische Gruppen ausgeschlossen ist,

wobei Heteroaryl eine über ein Kohlenstoff-oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

die im C₁₋₃-Alkylteil gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe substituierte Gruppe R^b-A^b-E^b-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^b eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A^b eine Bindung, eine -CH₂-, -(CH₂)₂-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 170 -

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Acetyl-, Propionyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C₁₋₃-Alkylgruppen ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-yl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-

- 172 -

aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C₁₋₃-Alkylgruppen ersetzt sein können oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH₂- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₂- Gruppe durch eine -CO-NR⁸- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₃- Gruppe durch eine -CO-NR⁸-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

A^b eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH₂-, -(CH₂)₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH-, -CH=CH- oder -C≡C-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A^b nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^b verknüpft ist, .

E^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- C_{1-3} -alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe,

die im C_{1-3} -Alkylteil gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe substituierte Gruppe $R^c-A^c-E^c-C_{1-3}$ -alkyl-, in der

R^c die vorstehend für R^b erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf A^b durch eine Bezugnahme auf A^c zu ersetzen ist,

A^c die vorstehend für A^b erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf R^b durch eine Bezugnahme auf R^c zu ersetzen ist,

E^c eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei das Iminostickstoffatom der Heteroarylengruppe nicht mit einem Heteroatom der Gruppe A^c verknüpft ist und wobei die Heteroarylengruppe

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

- 174 -

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen, ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Heteroarylengruppen sowie an die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylengruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylengruppen über den heteroaromatischen oder/und den carbocyclischen Teil gebunden sein können,

und wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder R⁶ und R⁷ zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

eine -CH₂-CH₂-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-,

C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Cyano-, Phenyloxy- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei eine Disubstitution mit der letztgenannten Gruppe ausgeschlossen ist,

wobei die vorstehend genannten Phenyloxy- und Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen im Phenylteil ihrerseits durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder jeweils das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch eine terminal durch eine Phenyl-, Cyano-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-C₁₋₃-Alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyano-, Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe disubstituiert sein kann oder

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

eine Methylengruppe in Position 1 in einer n-Butyl-, n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen

oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkylgruppen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die resultierenden aromatischen Gruppen und Molekülteile maximal disubstituiert sind,

die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C₁₋₃-Alkyl- und Alkoxygruppen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 177 -

4. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei der MTP-Inhibitor eine Verbindung der allgemeinen Formel I ist, in der

X_1 bis X_4 wie in Anspruch 3 erwähnt definiert sind,

A^a eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH₂-, -(CH₂)₂-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO₂- oder -SO₂-NH-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A^a nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^a verknüpft ist,

R^a eine Phenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkyl- oder C_{1-4} -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Phenyl und Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

- 178 -

durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-acetylamino-, Acetyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH₂- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₂- Gruppe durch eine -CO-NR⁸- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₃- Gruppe durch eine -CO-NR⁸-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

Het eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe R^9 substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe R^9 substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

wobei R^9 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- oder C_{1-5} -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder R^9 zusammen mit R^6 eine $-(CH_2)_p$ - Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, durch eine Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-acetylamino, Acetyl-, C_{1-3} -Al-

kylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylgruppe substituiert sein können,

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

R⁷ eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine geradkettige C₂₋₆-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C₃₋₇-Cycloalkylrest substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine C₁₋₅-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₅-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzoylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-,

Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder C₁₋₅-Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen sowie die Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Acetyl-amino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder durch die

vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₂₋₃-alkenyl-CH₂- oder Phenyl-C₂₋₃-alkinyl-CH₂-Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Thiazolylgruppe substituiert sein kann,

die im C₁₋₃-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R^b-A^b-E^b-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^b eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetyl-amino-, Acetyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A^b eine Bindung, eine -CH₂-, -(CH₂)₂-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in 4-Stellung eines Cyclohexylrests durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe- oder durch eine gegebenenfalls

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte $-\text{CH}_2-$ Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann

A^b eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})-$, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A^b nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^b verknüpft ist, und

E^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Fluor-methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$ amino-, Acetyl-amino-, Acetyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl-, Di- $(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$ amino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe $\text{R}^c\text{-A}^c\text{-E}^c\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl-}$, in der

R^c die vorstehend für R^b erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf A^b durch eine Bezugnahme auf A^c zu ersetzen ist,

A^c eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$ oder Carbonylgruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe A^c nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^c verknüpft ist, und

E^c eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylene Gruppe, wobei das Iminostickstoffatom der Heteroarylene Gruppe nicht mit einem Heteroatom der Gruppe A^c verknüpft ist und wobei die Heteroarylene Gruppe

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylene Gruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylene Reste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeuten,

oder R⁶ und R⁷ zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und eine -CH₂-CH₂-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe oder durch eine im Phenylteil gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino- oder Cyanogruppe substituierte Phenyloxy- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann oder

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Imino-
gruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei der MTP-Inhibitor eine Verbindung der allgemeinen Formel I ist, in der

X_1 die Gruppe CR^1 ,

X_2 die Gruppe CR^2 ,

X_3 die Gruppe CR^3 und

X_4 die Gruppe CR^4 oder

eine der Gruppen X_1 bis X_4 ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X_1 bis X_4 drei der Gruppen CR^1 bis CR^4 ,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen R^1 bis R^4 unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R^1 bis R^4 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei R^4 zusätzlich zusammen mit R^5 die Bedeutung einer $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

A^a eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-NH-$, $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe R^a in Formel (I) verknüpfte $-NH-CH_2-$, $-NH-CO-$, $-NH-SO_2$ -Gruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe A^a nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^a verknüpft ist,

R^a eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH₂-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NR⁸-Gruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -CO-NR⁸-CO-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

Het eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe R⁹ substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe R⁹ substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

wobei R⁹ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte -C₂₋₃-Alkylgruppe, eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe bedeutet oder R⁹ zusammen mit R⁶ eine -(CH₂)_p-Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetyl-amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R⁷ eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine geradkettige C₂₋₆-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine terminal durch einen C₃₋₇-Cycloalkylrest substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine C₁₋₅-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-methyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-C₁₋₂-alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi- oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₃₋₅-Cycloalkylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe oder

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₂₋₃-alkinyl-CH₂-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylen-Gruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

die im C₁₋₃-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R^b-A^b-E^b-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluor-

methoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A^b eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C₁₋₃-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A^b eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH₂-, -NH-, -O-CH₂-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

E^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R^c-A^c-E^c-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^c eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A^c eine Bindung,

E^c eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

oder R⁶ und R⁷ zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine -CH₂-CH₂-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, wobei

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, wobei der MTP-Inhibitor eine Verbindung der allgemeinen Formel I ist, in der

X₁ die Gruppe CR¹,

X₂ die Gruppe CR²,

X₃ die Gruppe CR³ und

X_4 die Gruppe CR^4 oder

eine der Gruppen X_1 bis X_4 ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X_1 bis X_4 drei der Gruppen CR^1 bis CR^4 ,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen R^1 bis R^4 unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R^1 bis R^4 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei R^4 zusätzlich zusammen mit R^5 die Bedeutung einer $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

A^a eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-NH-$, $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe R^a in Formel (I) verknüpfte $-NH-CH_2-$, $-NH-CO-$, $-NH-SO_2$ -Gruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe A^a nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^a verknüpft ist,

R^a eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-,

C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH₂-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NR⁸-Gruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -CO-NR⁸-CO-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

Het eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylen-Gruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

an einem Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R⁷ eine terminal durch einen C₃₋₇-Cycloalkylrest substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine C₁₋₅-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-methyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-C₁₋₂-alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi- oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₃₋₅-Cycloalkylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, die

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₂₋₃-alkinyl-CH₂-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

die im C₁₋₃-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R^b-A^b-E^b-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A^b eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C₁₋₃-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen

- 203 -

Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A^b eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH₂-, -NH-, -O-CH₂-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

E^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R^c-A^c-E^c-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^c eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A^c eine Bindung,

E^c eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine Pyridinyl-, Pyridazinyl- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

oder R⁶ und R⁷ zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine -CH₂-CH₂-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, wobei

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei der MTP-Inhibitor eine Verbindung der allgemeinen Formel I ist, in der

X₁ die Gruppe CR¹,

X₂ die Gruppe CR²,

X₃ die Gruppe CR³ und

X₄ die Gruppe CR⁴,

wobei R¹, R², R³ und R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine der Gruppen R¹ bis R⁴ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R¹ bis R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

A^a eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH₂-, -(CH₂)₂-, -NH-, oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Gruppe A^a nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R^a verknüpft ist,

R^a eine Phenyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl- oder 4-Pyridinylgruppe,

eine 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe,

wobei das Stickstoffatom der Pyrrolylgruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe

R⁵ ein Wasserstoffatom,

Het eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylengruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

an einem Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R⁷ die Gruppe R^d-CH₂- oder R^d-CH₂-CH₂-, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine Cyclopropylgruppe ersetzt sein kann und in denen

R^d eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl-, 4-Pyridinyl-, 2-Pyrimidinyl- oder 5-Pyrimidinylgruppe,

wobei die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Fluormethoxygruppe substituiert sein können,

bedeutet,

eine Phenyl-C≡C-CH₂-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

die Gruppe R^b-A^b-E^b-CH₂-, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und in der

R^b eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A^b eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxadiazol- oder Thiadiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl- oder 4-Pyridazinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor,

Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, auch disubstituiert sein können,

eine C₅₋₆-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung der Cyclopentylgruppe oder in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

oder eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierten Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 der 5-gliedrigen oder in Position 4 der 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A^b eine Bindung, eine -CH₂-, -NH-, -O-CH₂-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

E^b eine 1,4-verknüpfte, gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R^c-A^c-E^c-C₁₋₃-alkyl-, in der

R^c eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

A^c eine Bindung,

E^c eine über zwei Kohlenstoffatome in den relativen Positionen 1,3 gebundene Pyrrolylen-, Pyrazolylen-, Imidazolylen-, Oxazolylen-, Isoxazolylen-, Thiazolylen-, Isothiazolylen-, [1,3,4]-Oxadiazolen- oder [1,3,4]-Thiadiazolengruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

oder eine 1,4-verknüpfte Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können, bedeutet,

darstellen, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei der MTP-Inhibitor eine der folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I ist:

- (a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,
- (b) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,
- (c) N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,
- (d) N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,
- (e) N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,
- (f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,
- (g) N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(h) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid,

(j) N-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid und

(k) N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

sowie deren Salze.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei der MTP-Inhibitor eine der folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I ist:

(a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(c) N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säureamid,

(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid und

k) N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

sowie deren Salze.

10. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der MTP Inhibitor aus der Gruppe bestehend aus

9-{4-[4-(4-Trifluormethyl-phenylacetyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-(4-{4-[2-Phenyl-butyryl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-(4-{4-(3-Phenylpropionyl)-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-{4-[4-(4-Phenyl-butyryl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-(4-{4-(4-(Pyridin-2-yl-acetyl)-piperazino)-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-(4-{4-[2-Oxo-2-phenyl-acetyl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-(4-{4-[(2,4-Dichlorphenyl)-acetyl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid,

9-[4-[2,5-Dimethyl-4-[[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonyl]amino]-1H-benzimidazol-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid,

2(S)-Cyclopentyl-2-(4-(2,4-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)phenyl)-N-(2-hydroxy-1(R)-phenylethyl)acetamid,

2-Cyclopentyl-2-{4-[(2,4-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-9-yl)methyl]phenyl}-2'-phenylacetohydrazid,

2-{4-[(2,4-Dimethylpyrimido[1,2-a]indol-10-yl)methyl]phenyl}-3-methyl-2'-phenylbutanhydrazid,

(-)-[2S-[2 α ,4 α (S*)]]-4-[4-[4-[4-[2-(4-Chlorphenyl)-2-[[4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-on,

(-)-[2S-[2 α ,4 α (S*)]]-4-[4-[4-[4-[2-(4-Chlorphenyl)-2-[[4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]sulfonyl]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-on,

(S)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid,

(R)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methoxycarbonylamino-indan-5-yl)-amid,

(S)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methoxycarbonylamino-indan-5-yl)-amid,

(R)-4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid,

(S)-4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid,

6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-dimethylaminocarbonylamino-indan-5-yl)-amid,

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid und

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2-acetylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid

sowie deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze ausgewählt ist.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei der MTP Inhibitor aus der Gruppe bestehend aus

9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9*H*-fluoren-9-carboxamid,

9-[4-[2,5-Dimethyl-4-[[[4'-(trifluormethyl)][1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9*H*-fluoren-9-carboxamid,

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid und

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2-acetylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid

sowie deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze ausgewählt ist.

12. Verwendung von Bezafibrat zur Senkung der Lebertoxizität von 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen MTP-Inhibitor in Kombination mit einem Fibrat.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 6 enthaltend mindestens einen MTP-Inhibitor in Kombination mit

- a) Bezafibrat,
- b) Ciprofibrat,
- c) Clofibrat,
- d) Fenofibrat oder
- e) Gemfibrozil.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 13 oder 14, wobei einer der in einem der Ansprüche 3 bis 7 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, wobei einer der in einem der Ansprüche 8 oder 9 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, wobei einer der in einem der Ansprüche 10 oder 11 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

18. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)-benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid in Kombination mit Bezafibrat.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 13 bis 18 zur oralen Gabe.

20. Erzeugnisse, enthaltend einen MTP-Inhibitor und ein Fibrat als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung zur Lipidsenkung.

21. Erzeugnis gemäß Anspruch 20, wobei das Fibrat aus der Gruppe bestehend aus

- a) Bezafibrat,
- b) Ciprofibrat,
- c) Clofibrat,
- d) Fenofibrat und
- e) Gemfibrozil ausgewählt ist.

22. Erzeugnis gemäß Anspruch 20 oder 21, wobei einer der in einem der Ansprüche 3 bis 7 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

23. Erzeugnis gemäß Anspruch 20 oder 21, wobei einer der in einem der Ansprüche 8 oder 9 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

24. Erzeugnis gemäß Anspruch 20 oder 21, wobei einer der in einem der Ansprüche 10 oder 11 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

25. Erzeugnis gemäß Anspruch 20 enthaltend 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)-benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid in Kombination mit Bezafibrat.

26. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 20 bis 25 zur oralen Anwendung.

27. Verwendung eines Fibrats zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend einen oder mehrere MTP-Inhibitoren, wobei durch den Fibrat-Zusatz die Lebertoxizität des MTP-Inhibitors vermindert wird.

28. Verwendung gemäß Anspruch 27, wobei das Fibrat aus der Gruppe bestehend aus

- a) Bezafibrat,
- b) Ciprofibrat,
- c) Clofibrat,
- d) Fenofibrat und
- e) Gemfibrozil ausgewählt ist.

29. Verwendung gemäß Anspruch 27 oder 28, wobei einer der in einem der Ansprüche 3 bis 7 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

30. Verwendung gemäß Anspruch 27 oder 28, wobei einer der in einem der Ansprüche 8 oder 9 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

31. Verwendung gemäß Anspruch 27 oder 28, wobei einer der in einem der Ansprüche 10 oder 11 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

32. Verwendung von Bezafibrat zu Herstellung eines Arzneimittels enthaltend 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid, wobei durch den Zusatz von Bezafibrat die Lebertoxizität von 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid vermindert wird.

33. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 27 bis 32, wobei das Arzneimittel zur oralen Applikation bestimmt ist.

34. Verwendung einer Kombination aus mindestens einem MTP-Inhibitor der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in der die Reste X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R^a , A^a , R^5 , Het , R^6 und R^7 wie in einem der Ansprüche 3 bis 7 erwähnt definiert sind, mit einem Fibrat zur Behandlung von Erkrankungen.

35. Verwendung einer Kombination aus mindestens einem MTP-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 8 oder 9 mit einem Fibrat zur Behandlung von Erkrankungen.

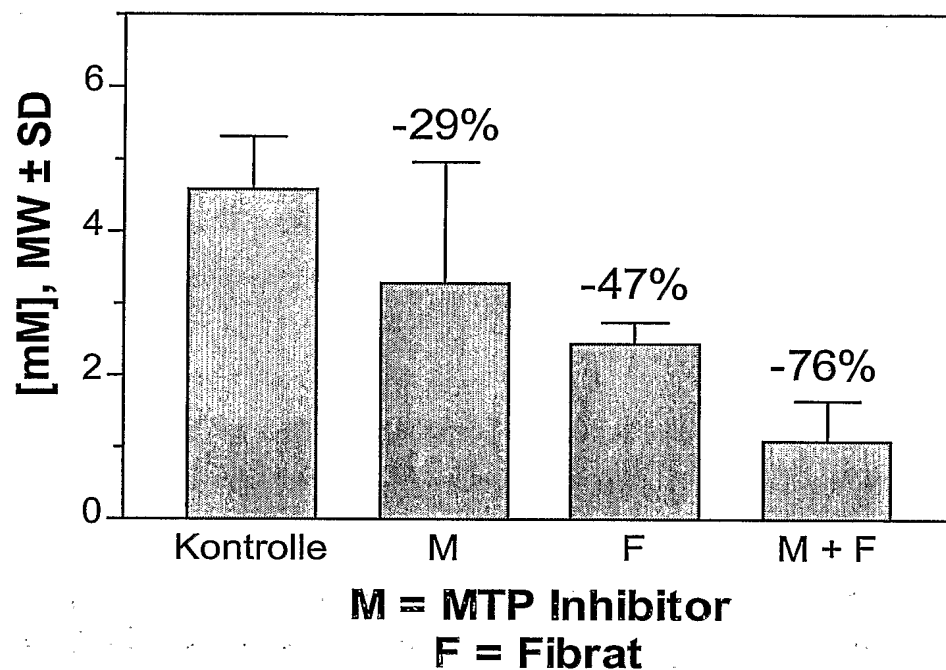
36. Verwendung einer Kombination einem der Ansprüche 34 oder 35 mit einem Fibrat gemäß Anspruch 2 zur Behandlung von Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Atherosklerose, Diabetes mellitus, Adipositas oder Pankreatitis.

37. Verwendung einer Kombination einem der Ansprüche 34 oder 35 mit einem Fibrat gemäß Anspruch 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Atherosklerose, Diabetes mellitus, Adipositas oder Pankreatitis.

38. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man einen MTP-Inhibitor und ein Fibrat mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

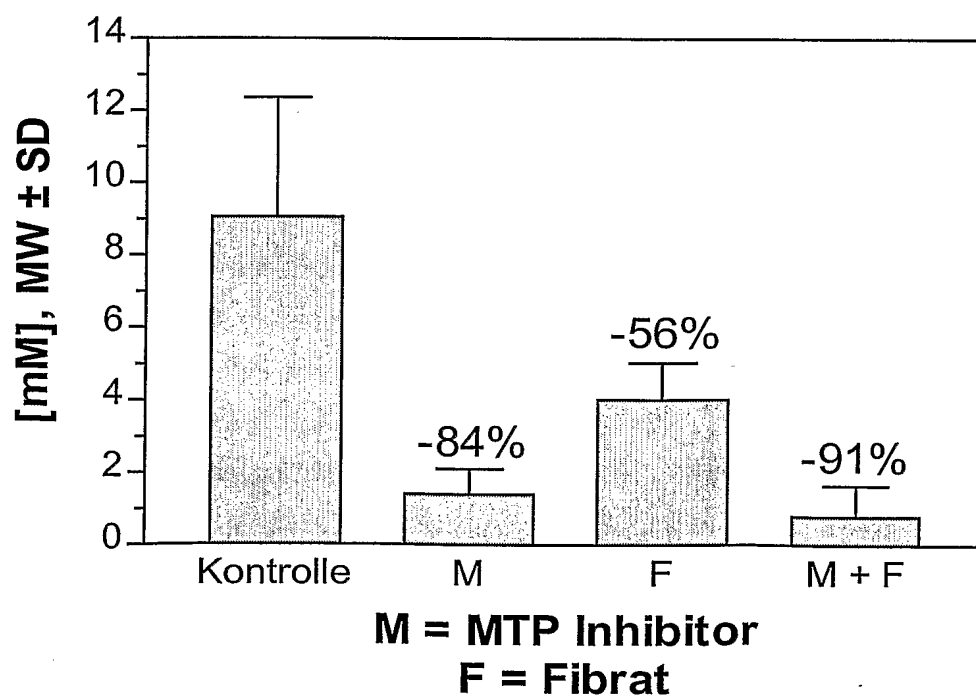
Figur 1a

Plasma Cholesterol

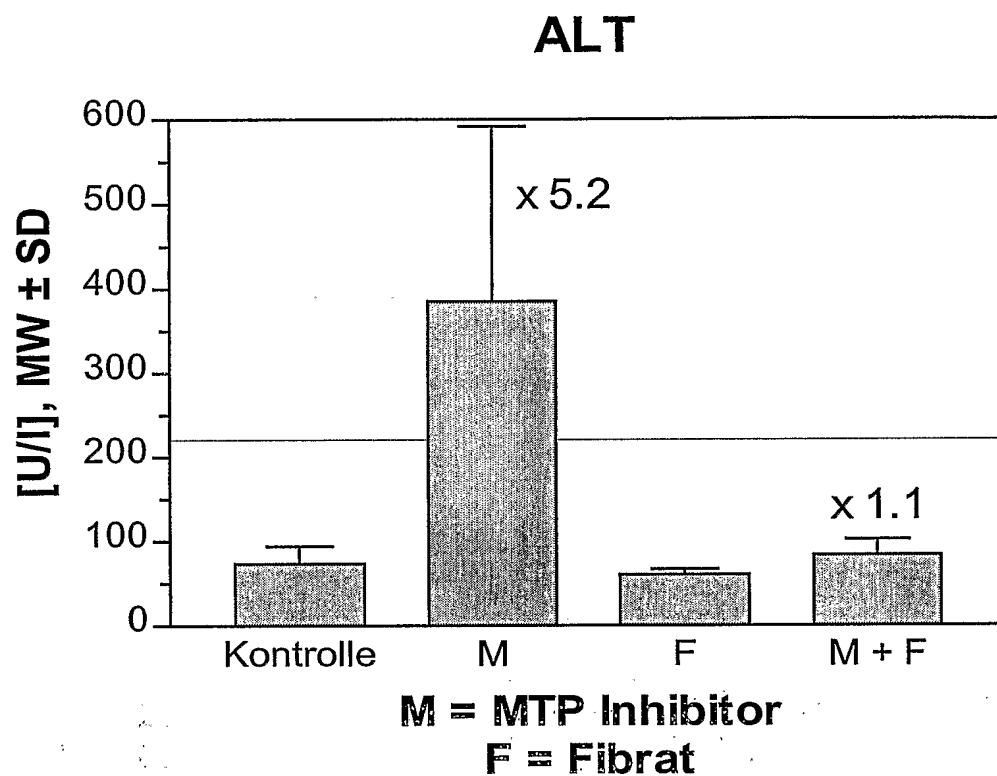


Figur 1b

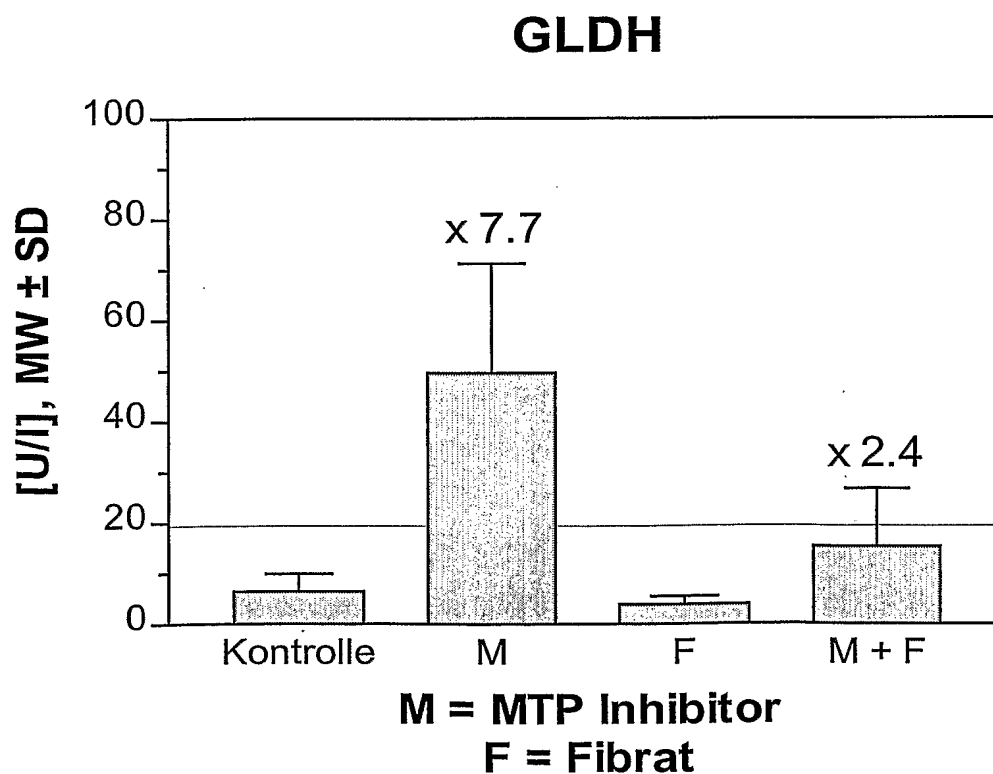
Plasma Triglyzeride



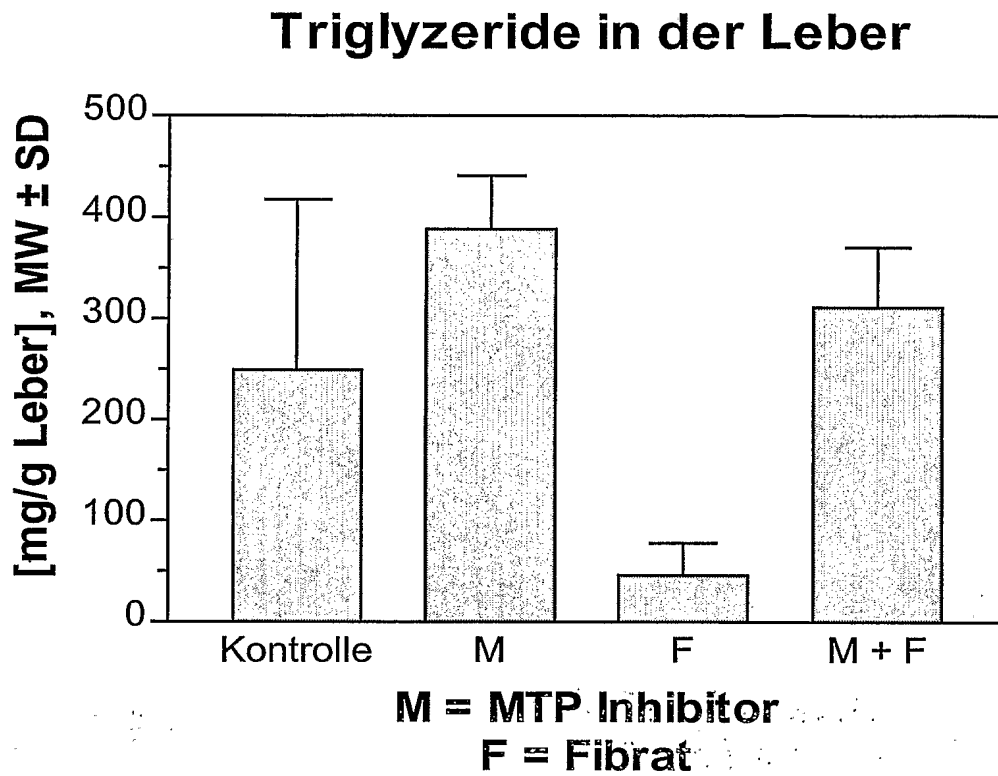
Figur 2a



Figur 2b



Figur 3a



Figur 3b

